

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2000 年 12 月 21 日 (21.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 00/76957 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07C 217/10, 233/69, C07D 215/14, 307/79, 317/54, 319/18, 277/64, 333/54, 333/62, 333/70, 409/04, 311/04, 235/06, 241/42, A61K 31/47, 31/343, 31/36, 31/357, 31/428, 31/381, 31/4436, 31/352, 31/4184, 31/498, 31/135, A61P 25/28, 25/16, 25/14, 11/16

登 (IWAKAMI, Noboru) [JP/JP]; 〒933-0847 富山県高岡市千石町3-20 Toyama (JP). 中川昌也 (NAKAGAWA, Masaya) [JP/JP]; 〒930-0386 富山県中新川郡上市町中青出67 Toyama (JP). 山口澄絵 (YAMAGUCHI, Sumie) [JP/JP]; 〒930-0817 富山県富山市下奥井1丁目6-27 Toyama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/03748

(22) 国際出願日: 2000 年 6 月 9 日 (09.06.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/165879 1999年6月11日 (11.06.1999) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒160-0023 東京都新宿区西新宿3丁目2-5 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

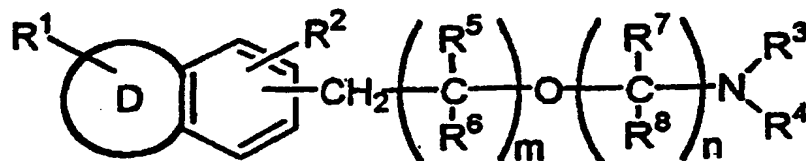
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小野 哲 (ONO, Satoshi) [JP/JP]; 〒930-0801 富山県富山市中島3丁目2-5 Toyama (JP). 齋藤昭人 (SAITO, Akihito) [JP/JP]; 〒931-8324 富山県富山市豊城町6-12 Toyama (JP). 岩上

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: N-ALKOXYALKYL-N,N-DIALKYLAMINE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF, AND REMEDIES FOR NERVE DEGENERATION DISEASES CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: N-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩、それらを含有する神経変性疾患の治療剤



[1]

(57) Abstract: N-Alkoxyalkyl-N,N-dialkylamine derivatives of general formula [1] or salts thereof, which exhibit antihypoxic, nerve protecting and nerve regeneration promoting effects and are useful as remedies for nerve degeneration diseases, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each hydrogen, halogeno, or the like; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are each optionally substituted alkyl, cycloalkyl, or aralkyl; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each hydrogen or alkyl; D is a five- or six-membered heterocycle or a hydrocarbon ring; m is 1 to 5; and n is 1 to 6.

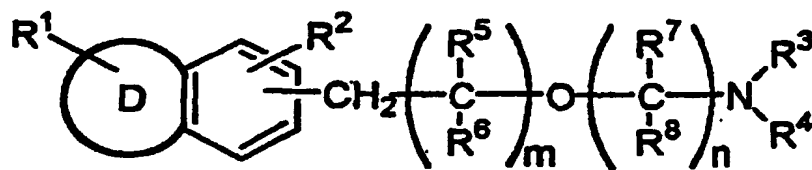
[続葉有]

WO 00/76957 A1



(57) 要約:

一般式[1]



[1]

[式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は水素原子、ハロゲン原子等を、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は置換されてもいいアルキル、シクロアルキルもしくはアルアルキル基を、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ は水素原子もしくはアルキル基を、D環は、5又は6員環の複素環又は炭化水素環を、 $m=1\sim 5$ 、 $n=1\sim 6$ を表す。]で表されるN-アルコキシアルキル-N，N-ジアルキルアミン誘導体又はその塩は、抗ハイポキシア作用、神経保護作用及び神経再生促進作用を有し、神経変性疾患の治療剤として有用である。

## 明細書

N-アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩、それらを含む神経変性疾患の治療剤

## 技術分野

- 5 本発明は、新規なN-アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩に関する。

## 技術背景

痴呆は、脳血管性痴呆と神経変性性痴呆に分けられ、それらの治療には、脳循環改善剤および脳機能改善剤などの各種薬剤が使用されている。

- 10 特開平 3-232830 号、同 4-95070 号公報に記載の 1, 2-エタンジオール誘導体またはその塩は、脳機能改善剤として有用な化合物であり、特に、(R)-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(N, N-ジエチルアミノ)エトキシ]エタノール塩酸塩(以下、T-588 と称する。)は好ましい化合物である。

- ところで、神経変性性痴呆の中で最も多いアルツハイマー病(以下、AD と称する。)に特徴的な老人斑は、 $\beta$ アミロイド前駆蛋白質( $\beta$  amyloid precursor protein)に由来するアミロイド $\beta$ 蛋白(以下、A $\beta$  と称する。)を主成分とする[バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、第 120 巻、第 885 頁 (1984 年)]。

- 20 A $\beta$  は、脳の神経細胞あるいは血管に沈着し痴呆などの症状を引き起こす原因物質とされている[アニュアル・レビュー・オブ・セルバイオロジー (Annual Review of Cell Biology)、第 10 巻、第 373 頁 (1994 年)]。

- また、A $\beta$  そのものが培養神経細胞のアポトーシス (細胞体積の収縮、DNA の断片化を特徴とする遺伝子発現を介した細胞死) を引き起こすことが報告されている [ブレイン・リサーチ (Brain Research)、第 661 巻、第 147 頁 (1994 年) : モレキュラー・ニューロバイオロジー (Molecular Neurobiology)、第 10 巻、第 19 頁 (1995 年)]。

一方、AD 患者脳で 4-ヒドロキシ-2-ノネナール (以下、HNE と称する。) の

上昇が報告されており [アメリカン・ジャーナル・オブ・パソロジー (American Journal of Pathology)、第 150 巻、第 437 頁 (1997 年)]、 $A\beta$  による培養神経細胞死においても、脂質過酸化を介し HNE が関与しているとする報告がある

[ザ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (The Journal of Neuroscience)、第 17 巻、第 1046 頁 (1997 年)]。

また、HNE を培養神経細胞に作用させると細胞死が引き起こされ、この細胞死にアポトーシスが関与することも報告されている [ザ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (The Journal of Neuroscience)、第 17 巻、第 5089 頁 (1997 年)]。

さらに、HNE は種々の神経変性疾患において酸化ストレスにより産生され、  
10 脳および脊髄で神経細胞に障害を及ぼしている可能性も示唆されている。例えば、パーキンソン病患者脳 [プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ

(Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America)、第 93 巻、第 2696 頁 (1996 年)]、筋萎縮性側索硬化症患者脊髄 [アナ  
15 ルス・オブ・ニューロロジー (Annals of Neurology)、第 44 巻、第 696 頁 (1998 年)] で HNE の上昇が報告されている。

そのため、 $A\beta$  および HNE により誘起される神経細胞毒性抑制剤がアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の治療剤として研究されている。

20 ところで、生体中には神経の成長、再生に作用する神経成長因子 (NGF) などの神経栄養因子 (neurotrophic factor) が存在する事が良く知られている。

神経栄養因子は、アルツハイマー病などの中枢性疾患のみならず、糖尿病性ニューロパシーや、薬剤性ニューロパシーなどの末梢神経疾患における関与が報告されており、これらの疾患の治療に用いる試みがなされている [脳と神経、第 43  
25 巻、第 12 号、第 1101 頁 (1991 年)]。

また、坐骨神経圧挫モデル動物における神経伝達障害を、NGF が神経の再生を促進する事により改善する事が報告されている {マイクロサージェリー (Microsurgery)、第 16 巻、第 547 頁 (1995 年)}。しかし、神経栄養因子は高分

子の蛋白質であるため、神経疾患への適応にはまだ技術的に解決する問題が多い。

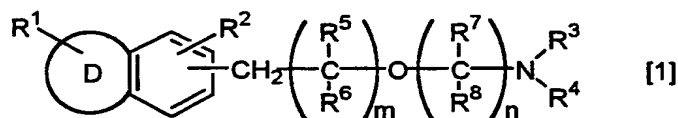
そのため、神経栄養因子と同様の作用を有する低分子化合物の開発が求められている。

脳機能改善剤として有用な化合物である T-588 は、A $\beta$  による神経細胞死  
5 に対し保護作用を示し[ソサエティー・フォー・ニューロサイエンス アブストラク  
ト (Society For Neuroscience, Abstracts)、第 24 巻、第 1 号、228 頁 (1998 年)]、  
さらに NGF の作用増強作用 (W096/12717) を有し、中枢および末梢神経の疾病  
の治療剤として有用である。しかし、抗ハイポキシア作用を有し、さらに強い神  
経細胞保護作用および神経再生促進作用を有する低分子化合物が求められている。

10

#### 発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決することを目的として鋭意研究を行った結果、  
下記的一般式 [1]



「式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換  
15 されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオ  
キシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、  
アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、  
保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基  
20 およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を；R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同一または異な  
って、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルもしくはアルアルキル基  
を；m個のR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>、n個のR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、同一または異なって、水素原  
子もしくはアルキル基を；D環は、5員もしくは6員の複素環または炭化水素環  
を；mは、1～5の整数を；nは、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表される N-アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはそ  
25 の塩が、抗ハイポキシア作用、神経保護作用および神経再生促進作用を有し、神  
経変性疾患の治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

以下、本発明について詳述する。

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチル基などの直鎖状または分岐鎖状の  $C_{1-12}$  アルキル基を；低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状の  $C_{1-6}$  アルキル基を；シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基を；アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアル  $C_{1-6}$  アルキル基を；アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状の  $C_{1-12}$  アルキルオキシ基；低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状の  $C_{1-6}$  アルキルオキシ基；アリールオキシ基とは、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、インダニルオキシおよびインデニルオキシ基を；アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどの  $C_{1-12}$  アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオおよびヘキシルチオなどの  $C_{1-6}$  アルキルチオ基を；アリールチオ基とは、フェニルチオ、ナフチルチオ、インダニルチオおよびインデニルチオ基などを；アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの  $C_{2-12}$  アルケニル基を；低級アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニル

- などのC<sub>2-6</sub>アルケニル基を；アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシおよびオクテニルオキシ基などのC<sub>2-12</sub>アルケニルオキシ基を；低級アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシおよびヘキセニルオキシ基などのC<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基を；アルキニル基とは、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニルなどのC<sub>2-6</sub>アルキニル基を；アシル基とは、ホルミル、アルキルカルボニル、アロイル基を；アルキルカルボニル基とは、アセチルおよびプロピオニルなどのC<sub>2-6</sub>アルキルカルボニル基を；アロイル基とは、ベンゾイルおよびナフチルカルボニル基などのアリールカルボニル基を；アシルオキシ基とは、アセチルオキシ、ピバロイルオキシ、フェニルアセチルオキシ、2-アミノ-3-メチルブタノイルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、ベンゾイルオキシおよび3-ピリジルカルボニルオキシなどのアシルオキシ基を；アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノおよびジ n-ブチルアミノなどのモノーまたはジー C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を；アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなどのC<sub>1-12</sub>アルキルスルホニル基を；低級アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルまたはペンチルスルホニルなどのC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基を；アリールスルホニル基とは、フェニルスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびナフチルスルホニル基などを；アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、n-プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、n-ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシ、ペンチ

- ルスルホニルオキシ、ヘキシルスルホニルオキシ、ヘプチルスルホニルオキシおよびオクチルスルホニルオキシなどの  $C_{1-12}$  アルキルスルホニルオキシ基を；低級アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、*n*-プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、*n*-ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、*sec*-ブチルスルホニルオキシ、*tert*-ブチルスルホニルオキシまたはペンチルスルホニルなどの  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基を；アリールスルホニルオキシ基とは、フェニルスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシおよびナフチルスルホニルオキシ基などを；複素環式基とは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、モルホリル、チオモルホリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリル、キヌクリジニル、イミダゾリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニル、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-4H-1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-*a*]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリル、イソキノリル、1,3-ベンゾジオキソニルおよび1,4-ベンゾジオキサニル基などの該環を形成する異項原子として一つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ以上の異項原子を5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基をそれぞれ意味する。

Dにおける5員または6員環の複素環としては、該環を形成する異項原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1つ以上の異項原子を含む複素環、例えば、トリアジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリジン、フ



ラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピラン、フラザンなどの5員または6員の芳香族複素環；テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラン、ピペリジン、ジオキサン、オキサチアン、モルホリン、チオモルホリン、ジチアン、

5    ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、1,3-ジオキソラン、1,3-チアゾラン、テトラヒドロイソオキサゾール、1,3-オキサゾラン、ジチオラン、オキサチオラン、ジオキソランなどの5員もしくは6員環の脂肪族複素環が挙げられる。

- 10    Dにおける5員または6員環の炭化水素環としては、ベンゼン、シクロヘキセン、シクロペンテンなどの5員または6員環不飽和炭化水素環；シクロヘキサンおよびシクロペンタンといった飽和炭化水素環が挙げられる。

- $R^3$ および $R^4$ におけるアルキル基、シクロアルキル基およびアルアルキル基； $R^1$ および $R^2$ におけるアルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキシ基、
- 15    アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルケニル基、アルケニルオキシ基、アミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、カルバモイル基および複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルアルキル基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニル基、アルキニル基、
- 20    アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基、アシルオキシ基、アルキルアミノ基、カルバモイル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基および複素環式基などから選ばれる1つ以上の基が挙げられる。

- カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得
- 25    るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ブチルおよびtert-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス(p-メトキシフェニル)メチルな

- どのアル低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-ブロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシルー低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲンー低級アルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキルシリルー低級アルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシー低級アルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式ー低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシー低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアルー低級アルコキシー低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオー低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオー低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

- ヒドロキシル保護基としては、通常のヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブロモエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキ

シカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、1-エトキシエチルおよび1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシ-および低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどの低級アルキル-およびアリール-スルホニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ブromoベンジルオキシカルボニル、(モノ-、ジ-、トリ-)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよ

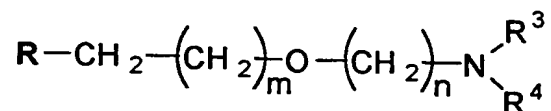
- び 8-キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル低級アルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび 2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリアルチオ基；メタンスルホニルおよび p-トルエンスルホニルなどのアルキルーもしくはアリールースルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジ低級アルキルアミノ低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび 2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアル低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび 3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリールーもしくはジアル低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イルメチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並びにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。
- 15 一般式[1]の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよび N,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙
- 20
- 25

げることができる。上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

本発明化合物の代表的化合物としては、例えば、以下の表 1 ～ 表 7 に例示した化合物が挙げられる。

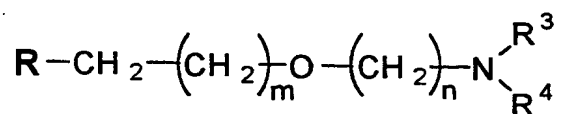
5      なお、表中の M e はメチル基、E t はエチル基、P h はフェニル基を意味する。

表 1



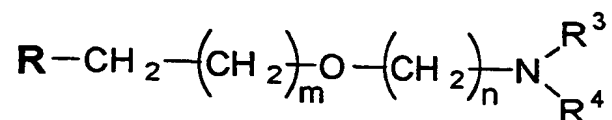
| No. | R                       | m | n | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> |
|-----|-------------------------|---|---|----------------|----------------|
| 1   | 1-ナフチル                  | 1 | 2 | methyl         | methyl         |
| 2   | 2-ナフチル                  | 1 | 2 | methyl         | methyl         |
| 3   | 2-ナフチル                  | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 4   | 6-キノリル                  | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 5   | ベンゾ[b]フラン-5-イル          | 1 | 2 | methyl         | methyl         |
| 6   | ベンゾ[b]フラン-5-イル          | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 7   | ベンゾ[b]フラン-5-イル          | 1 | 2 | methyl         | benzyl         |
| 8   | 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル      | 1 | 2 | methyl         | methyl         |
| 9   | 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル      | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 10  | 2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル     | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 11  | 1,4-ベンゾジオキサソール-6-イル     | 1 | 2 | methyl         | methyl         |
| 12  | 2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 13  | ベンゾ[b]チオフェン-4-イル        | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 14  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | methyl         |
| 15  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | ethyl          |
| 16  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 17  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | propyl         |
| 18  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | isopropyl      |
| 19  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | cyclopropyl    |
| 20  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | allyl          |
| 21  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | propargyl      |
| 22  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | butyl          |
| 23  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | benzyl         |
| 24  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 25  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | ethyl          | allyl          |
| 26  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | ethyl          | propargyl      |
| 27  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | ethyl          | benzyl         |
| 28  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | 2-hydroxyethyl | 2-hydroxyethyl |
| 29  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | propyl         | propyl         |

表 2



| No. | R                                | m | n | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> |
|-----|----------------------------------|---|---|----------------|----------------|
| 30  | ベンゾ[b]チオフエン-5-イル                 | 1 | 2 | isopropyl      | isopropyl      |
| 31  | ベンゾ[b]チオフエン-5-イル                 | 1 | 2 | cyclopropyl    | benzyl         |
| 32  | ベンゾ[b]チオフエン-5-イル                 | 1 | 2 | allyl          | benzyl         |
| 33  | ベンゾ[b]チオフエン-5-イル                 | 1 | 2 | propargyl      | benzyl         |
| 34  | ベンゾ[b]チオフエン-5-イル                 | 2 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 35  | ベンゾ[b]チオフエン-5-イル                 | 4 | 2 | methyl         | methyl         |
| 36  | ベンゾ[b]チオフエン-5-イル                 | 1 | 3 | ethyl          | ethyl          |
| 37  | ベンゾ[b]チオフエン-5-イル                 | 1 | 5 | ethyl          | ethyl          |
| 38  | ベンゾ[b]チオフエン-5-イル                 | 2 | 3 | ethyl          | ethyl          |
| 39  | ベンゾ[b]チオフエン-6-イル                 | 1 | 2 | methyl         | methyl         |
| 40  | ベンゾ[b]チオフエン-7-イル                 | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 41  | 2-メチルヘンゾ[b]チオフエン-5-イル            | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 42  | 3-メチルヘンゾ[b]チオフエン-5-イル            | 1 | 2 | methyl         | benzyl         |
| 43  | 6-メチルヘンゾ[b]チオフエン-5-イル            | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 44  | 2-フェニルヘンゾ[b]チオフエン-5-イル           | 1 | 2 | methyl         | methyl         |
| 45  | 2-フェニルヘンゾ[b]チオフエン-5-イル           | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 46  | 2-フルオロヘンゾ[b]チオフエン-5-イル           | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 47  | 3-フルオロヘンゾ[b]チオフエン-5-イル           | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 48  | 4-フルオロヘンゾ[b]チオフエン-5-イル           | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 49  | 6-フルオロヘンゾ[b]チオフエン-5-イル           | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 50  | 7-フルオロヘンゾ[b]チオフエン-5-イル           | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 51  | 2-クロロヘンゾ[b]チオフエン-5-イル            | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 52  | 4-クロロヘンゾ[b]チオフエン-5-イル            | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 53  | 3-ブromoヘンゾ[b]チオフエン-5-イル          | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 54  | 6-メトキシヘンゾ[b]チオフエン-5-イル           | 1 | 2 | methyl         | methyl         |
| 55  | 6-ジメチルアミノ<br>ヘンゾ[b]チオフエン-5-イル    | 2 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 56  | 2-カルボキシヘンゾ[b]チオフエン-5-イル          | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 57  | 2-(アミノカルボニル)<br>ヘンゾ[b]チオフエン-5-イル | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |

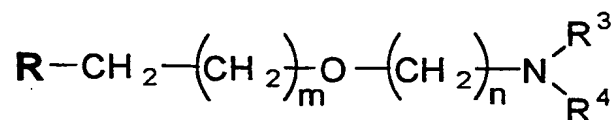
表 3



| No. | R                       | m | n | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>       |
|-----|-------------------------|---|---|----------------|----------------------|
| 58  | 1-ナフチル                  | 1 | 2 | ethyl          | ethyl                |
| 59  | 1-ナフチル                  | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl       |
| 60  | 2-ナフチル                  | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl       |
| 61  | 2-(6-メトキシナフチル)          | 1 | 2 | methyl         | methyl               |
| 62  | 2-(6-メトキシナフチル)          | 1 | 2 | ethyl          | ethyl                |
| 63  | 2-(6-メトキシナフチル)          | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl       |
| 64  | 2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl       |
| 65  | ベンゾ[b]チオフェン-4-イル        | 1 | 2 | methyl         | methyl               |
| 66  | ベンゾ[b]チオフェン-4-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl       |
| 67  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | ethyl          | 2-hydroxyethyl       |
| 68  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | benzyl         | 2-hydroxyethyl       |
| 69  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxypropyl      |
| 70  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-dimethylaminoethyl |
| 71  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 3-hydroxypropyl      |
| 72  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-(1-hydroxypropyl)  |
| 73  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 4-methoxybenzyl      |
| 74  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 4-fluorobenzyl       |
| 75  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 4-nitrobenzyl        |
| 76  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-methoxyethyl       |
| 77  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | ethyl          | cyclopropyl          |
| 78  | ベンゾ[b]チオフェン-6-イル        | 1 | 2 | ethyl          | ethyl                |
| 79  | ベンゾ[b]チオフェン-6-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl       |
| 80  | ベンゾ[b]チオフェン-6-イル        | 1 | 2 | cyclopropyl    | benzyl               |
| 81  | ベンゾ[b]チオフェン-7-イル        | 1 | 2 | methyl         | methyl               |
| 82  | ベンゾ[b]チオフェン-7-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl       |
| 83  | ベンゾ[b]チオフェン-4-イル        | 2 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl       |
| 84  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 2 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl       |

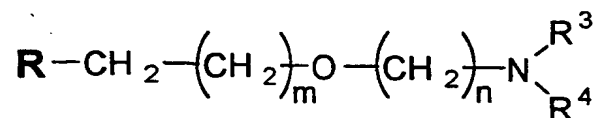


表 4

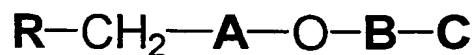


| No. | R                             | m | n | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>  |
|-----|-------------------------------|---|---|----------------|-----------------|
| 85  | ベンゾ[b]チオフェン-6-イル              | 2 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 86  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル              | 2 | 3 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 87  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル              | 1 | 3 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 88  | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル              | 1 | 5 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 89  | 3-ジメチルアミノ<br>ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | 1 | 2 | ethyl          | ethyl           |
| 90  | 2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル         | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 91  | 4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル         | 1 | 2 | methyl         | methyl          |
| 92  | 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル         | 1 | 2 | methyl         | methyl          |
| 93  | 2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 94  | 2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 3 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 95  | 2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 3-hydroxypropyl |
| 96  | 4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | methyl          |
| 97  | 4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 98  | 4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル        | 1 | 2 | methyl         | methyl          |
| 99  | 4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 100 | 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | benzyl          |
| 101 | 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | methyl          |
| 102 | 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 103 | 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル        | 1 | 2 | ethyl          | ethyl           |
| 104 | 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 105 | 5,7-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-6-イル     | 1 | 2 | ethyl          | ethyl           |
| 106 | 5,7-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-6-イル     | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 107 | 6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル       | 1 | 2 | ethyl          | ethyl           |
| 108 | 6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル       | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl  |
| 109 | 6-メキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル         | 1 | 2 | ethyl          | ethyl           |

表 5



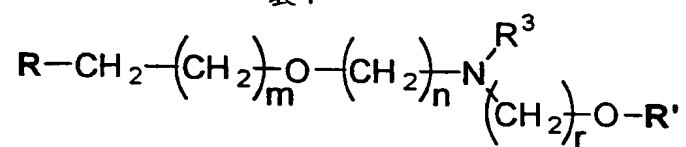
| No. | R                                    | m | n | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> |
|-----|--------------------------------------|---|---|----------------|----------------|
| 110 | 6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル               | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 111 | 6-フルオロ-7-(メチルチオ)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル     | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 112 | 6-フルオロ-7-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル       | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 113 | 6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル        | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 114 | 2-(1-ヒドロキシ-1-メチル)エチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 115 | 2-(3-ヒリゾル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル           | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 116 | ベンゾ[b]フラン-5-イル                       | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 117 | 5-メトキシベンゾ[b]フラン-6-イル                 | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 118 | 5-メトキシベンゾ[b]フラン-6-イル                 | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 119 | 1,4-ベンゾジオキサン-6-イル                    | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 120 | 2H-2,2-ジメチルクロメン-6-イル                 | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 121 | 4H-4-クロメン-6-イル                       | 1 | 2 | methyl         | methyl         |
| 122 | 4H-4-クロメン-6-イル                       | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |
| 123 | 4H-4-クロメン-6-イル                       | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 124 | 2H-2-クロメン-6-イル                       | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 125 | 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル                 | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 126 | 6-キノキサリニル                            | 1 | 2 | methyl         | 2-hydroxyethyl |
| 127 | 1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノキサリニル             | 1 | 2 | ethyl          | ethyl          |

17  
表 6

| No. | R                | A              | B                  | C                  |
|-----|------------------|----------------|--------------------|--------------------|
| 128 | 1-ナフチル           | $-CH_2-$       | $-CH_2C(Me)_2-$    | $-NMe_2$           |
| 129 | 2-ナフチル           | $-CH_2-$       | $-CH(Me)CH_2-$     | $-NEt_2$           |
| 130 | ベンゾ[b]チオフェン-4-イル | $-CH_2CH(Me)-$ | $-CH_2CH_2-$       | $-NMe_2$           |
| 131 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | $-CH(Me)-$     | $-CH_2CH_2-$       | $-NEt_2$           |
| 132 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | $-CH(Me)-$     | $-CH_2CH_2-$       | $-N(Me)CH_2CH_2OH$ |
| 133 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | $-CH_2-$       | $-CH_2CH(Me)-$     | $-NEt_2$           |
| 134 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | $-CH_2-$       | $-CH_2CH(Me)-$     | $-N(Me)CH_2CH_2OH$ |
| 135 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | $-CH(Me)-$     | $-CH_2CH(Me)-$     | $-NEt_2$           |
| 136 | ベンゾ[b]チオフェン-6-イル | $-C(Me)_2-$    | $-CH_2CH_2-$       | $-NMe_2$           |
| 137 | ベンゾ[b]チオフェン-6-イル | $-C(Me)_2-$    | $-CH_2C(Me)_2-$    | $-N(Me)CH_2CH_2OH$ |
| 138 | ベンゾ[b]チオフェン-7-イル | $-CH(Me)CH_2-$ | $-CH_2CH_2-$       | $-N(Me)CH_2CH_2OH$ |
| 139 | ベンゾ[b]フラン-4-イル   | $-CH_2CH_2-$   | $-C(Me)_2CH_2-$    | $-N(Me)CH_2CH_2OH$ |
| 140 | ベンゾ[b]フラン-5-イル   | $-CH_2-$       | $-CH(Me)CH(Me)-$   | $-NMe_2$           |
| 141 | ベンゾ[b]フラン-6-イル   | $-CH_2-$       | $-CH_2CH(Me)CH_2-$ | $-NEt_2$           |
| 142 | ベンゾ[b]フラン-7-イル   | $-CH_2CH(Me)-$ | $-CH_2CH_2CH_2-$   | $-N(Me)CH_2CH_2OH$ |

18

表 7

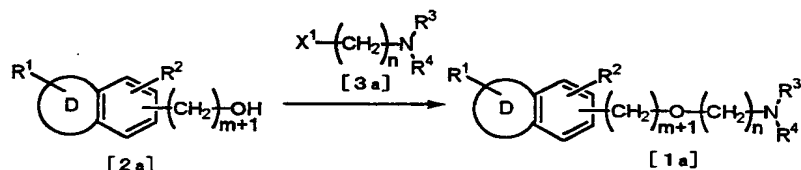


| No. | R                | m | n | r | R <sup>3</sup> | R'   |
|-----|------------------|---|---|---|----------------|--|
| 143 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | 1 | 2 | 2 | methyl         | -COCH <sub>3</sub>                         |
| 144 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | 1 | 2 | 2 | methyl         | -COC(Me) <sub>3</sub>                      |
| 145 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | 1 | 2 | 2 | methyl         | -COOEt                                     |
| 146 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | 1 | 2 | 2 | methyl         | -COPh                                      |
| 147 | ベンゾ[b]チオフェン-6-イル | 1 | 2 | 2 | methyl         | -COCH <sub>2</sub> Ph                      |
| 148 | ベンゾ[b]チオフェン-7-イル | 1 | 2 | 2 | methyl         | -COCH(NH <sub>2</sub> )CH(Me) <sub>2</sub> |
| 149 | ベンゾ[b]チオフェン-8-イル | 1 | 2 | 2 | methyl         | -CO(3-ヒ'リシ'ル)                              |
| 150 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | 1 | 3 | 2 | methyl         | -COCH <sub>3</sub>                         |
| 151 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | 1 | 2 | 3 | methyl         | -COC(Me) <sub>3</sub>                      |
| 152 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | 1 | 3 | 2 | methyl         | -COOEt                                     |
| 153 | ベンゾ[b]チオフェン-5-イル | 2 | 2 | 2 | ethyl          | -COCH <sub>3</sub>                         |
| 154 | 2-ナフチル           | 1 | 2 | 2 | propyl         | -COPh                                      |
| 155 | ベンゾ[b]フラン-5-イル   | 1 | 2 | 2 | isopropyl      | -COCH <sub>2</sub> Ph                      |

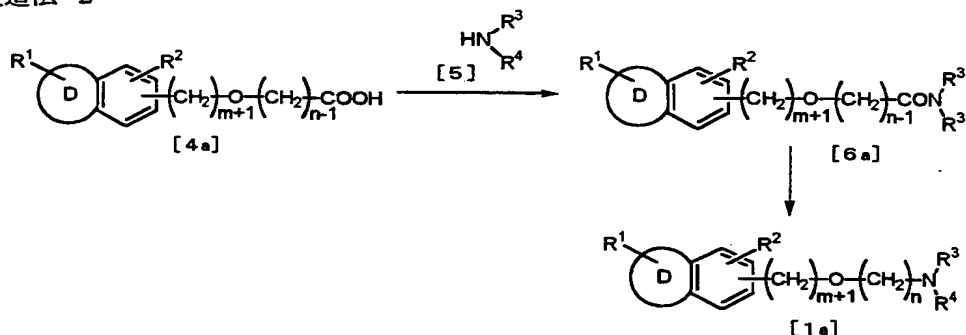
次に、一般式 [1] の N-アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩の製造法について説明する。

一般式 [1] の N-アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法によって製造できる。

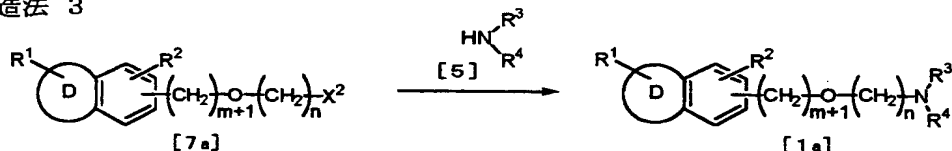
#### 製造法 1



#### 製造法 2



#### 製造法 3



「式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、m および n は、前記したと同様の意味を有し；X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> は、脱離基を、それぞれ示す。」

10 脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基およびアリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。

次いで、各工程について説明する。

#### 製造法 1

塩基の存在下、一般式 [2a] の化合物を一般式 [3a] の化合物と反応させ、一般式 [1a] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロシステレン・レターズ (Tetrahedron Letters)、第 38 巻、第 3251~3254 頁 (1975 年) および新実験化学講座、第 14

巻、[I]、日本化学会編、第 567～611 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび *tert*-ブトキシカリウムなどが挙げられる。

- 5 この反応で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；*tert*-ブタノールなどの三級アルコール類；並びに水などが挙げられ、これら
- 10 の溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、触媒の存在下または非存在下で行うことができる。

使用される触媒としては、通常知られている 4 級アンモニウム塩の相間移動触媒が用いられるが、好ましくは、硫酸水素テトラ-*n*-ブチルアンモニウムおよび臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムなどが挙げられる。

- 15 一般式 [3a] の化合物および塩基の使用量は、一般式 [2a] の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～20 倍モルである。触媒の量は、0.01～0.30 倍モルである。

この反応は通常、-50～200℃、好ましくは、0～150℃で、10 分～20 時間実施すればよい。

## 20 製造法 2

(1) 一般式 [4a] の化合物またはその反応性誘導体に、一般式 [5] の化合物を反応させることにより、一般式 [6a] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第 22 巻、日本化学会編、第 137～173 頁(1992 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

## 25

一般式 [4a] の化合物の反応性誘導体としては、例えば、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミドおよび活性化エステルなどが挙げられる。

一般式 [4a] の化合物を遊離酸の形で使用する場合は、縮合剤の存在下に反応

を行うのが好ましい。

縮合剤としては、例えば、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのN,N-ジアルキルカルボジイミド類；塩化チオニルなどのハロゲン化剤；クロロギ酸エチルエステルなどのハロゲン化アルキルエステル類；カルボニルジイミダゾールなどの活性化アミド化剤；並びにジフェニルリン酸アジドなどのアジド化剤などが挙げられる。

縮合剤の使用量は、一般式〔4a〕の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～5倍モルである。

この反応で使用される溶媒としては、例えば、水；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、塩基の存在下に行うことができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデク-7-エン、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式〔4a〕の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～10倍モルである。

一般式〔5〕の化合物の使用量は、一般式〔4a〕の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1～20倍モルである。

この反応は通常、-50～200℃、好ましくは、-30～100℃で、10分～20時間実施すればよい。

(2)一般式〔6a〕の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式〔1a〕の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、[Ⅱ]、日本化学会編、第 29～244 頁(1977 年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

この反応で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；並びにメタノール、エタノールおよびイソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

還元剤としては、例えば、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム類；並びにジボランおよび水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素類が挙げられる。

還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用する場合は、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体などのルイス酸の存在下に反応を行うのが好ましい。

還元剤の使用量は、一般式 [6a] の化合物に対して、0.5 倍モル以上用いればよく、好ましくは、1～10 倍モルである。

ルイス酸の使用量は、還元剤に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～20 倍モルである。

この反応は、通常 -50～200℃、好ましくは、0～110℃で、10 分～20 時間実施すればよい。

## 20 製造法 3

塩基の存在下または非存在下、一般式 [7a] の化合物に、一般式 [5] の化合物を反応させることにより、一般式 [1a] の化合物を製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、例えば、水；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。



必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

- 5 塩基の使用量は、一般式 [7a] の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1～20 倍モルである。

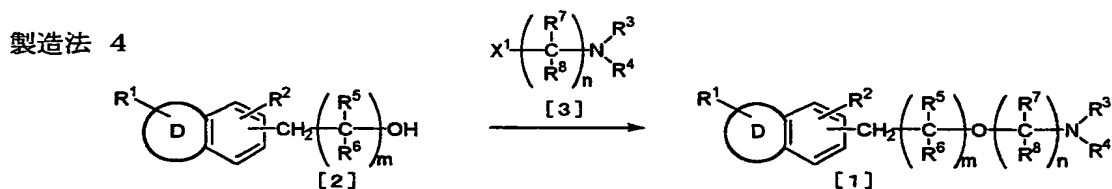
また、この反応は、触媒の存在下に行うこともできる。触媒としては、例えば、ヨウ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどが挙げられる。

- 触媒の使用量は、一般式 [7a] の化合物に対して、0.01～10 倍モル用いればよく、好ましくは、0.1～1 倍モルである。

一般式 [5] の化合物の使用量は、一般式 [7a] の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～20 倍モルである。

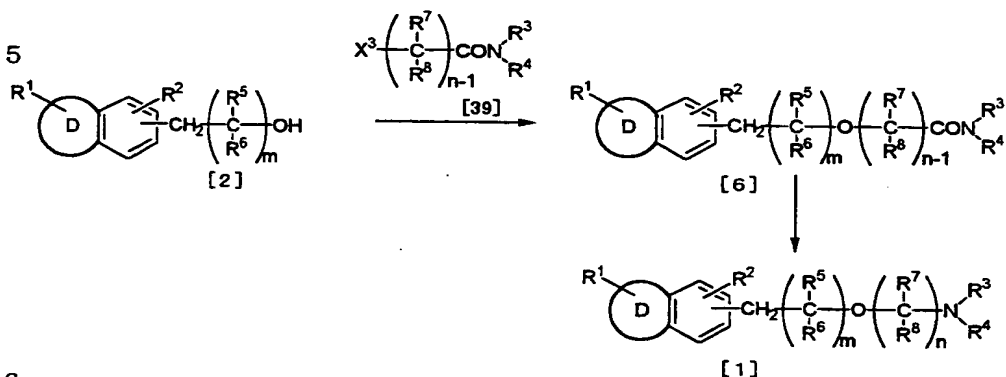
この反応は、通常、0～200℃、好ましくは、20～150℃で、10 分～20 時間実施すればよい。

- 15 また、上記の製造法 1～3 において用いられる反応試薬または塩基は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることができる。

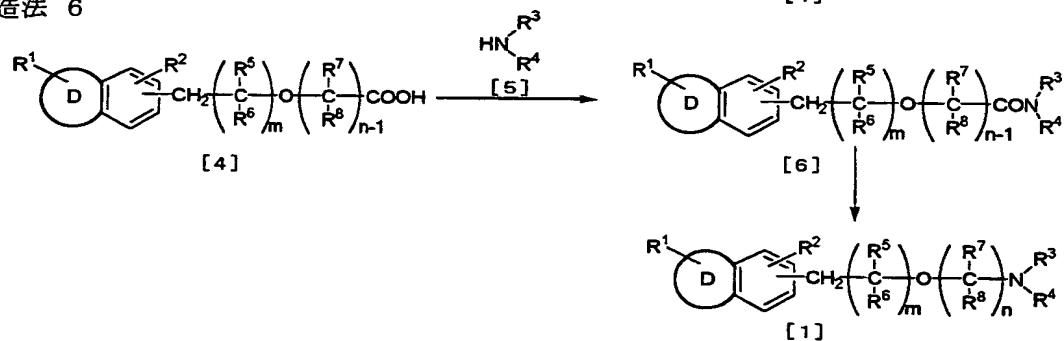


24

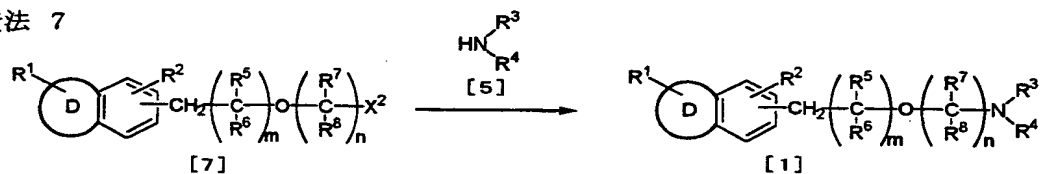
## 製造法 5



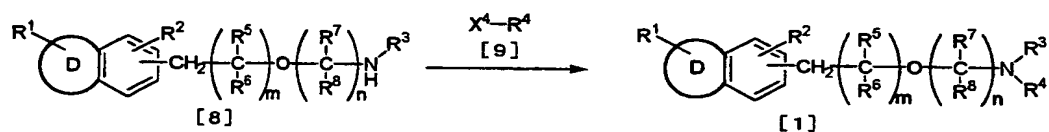
## 製造法 6



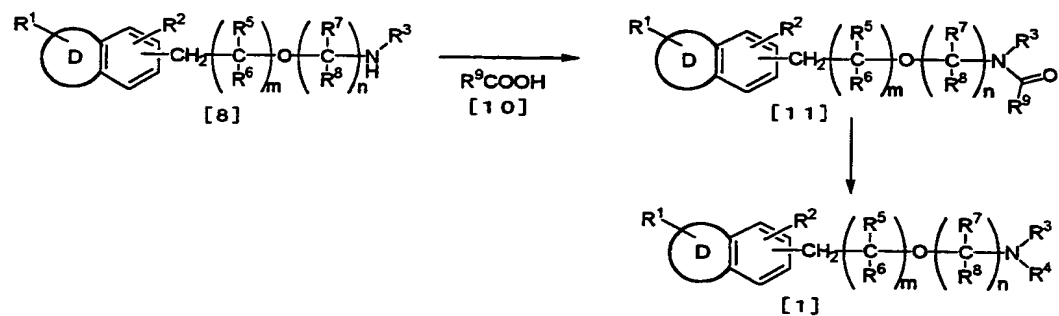
製造法 7



### 製造法 8



### 製造法 9



## 製造法 10



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $m$ および $n$ は、前記したと同様の意味を有し； $R^9$ は、水素原子、置換されていてもよいアルキルおよびシクロアルキル基を； $R^{10}$ および $R^{11}$ は、一方のどちらかが水素原子であるかまたは5員もしくは6員の複素環または炭化水素環の環形成に必要な置換基を； $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ および $X^4$ は、脱離基を、それぞれ示す。」

5員もしくは6員の複素環または炭化水素環の環形成に必要な置換基としては、例えば、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、カルバモイルおよびアシル基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシル、メルカプトもしくはカルボキシル基、ニトロ基などが挙げられる。脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基およびアリアルスルホニルオキシ基などが挙げられる。

次いで、各工程について説明する。

#### 製造法 4

15 塩基の存在下、一般式〔2〕の化合物を一般式〔3〕の化合物と反応させ、一般式〔1〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 1 と同様の方法で実施すればよい。

#### 製造法 5

(1) 塩基の存在下、一般式〔2〕の化合物を一般式〔39〕の化合物と反応させ、一般式〔6〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、〔I〕、日本化学会編、第 567～611 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、金属ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、*n*-ブチルリチウムおよび *tert*-ブトキシカリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

この反応で使用される溶媒としては、例えば、水；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；tert-ブタノールなどの三級アルコール類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

一般式〔39〕の化合物および塩基の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、  
10 それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～20 倍モルである。

この反応は通常、-50～200℃、好ましくは、0～150℃で、10 分～20 時間実施すればよい。

(2)一般式〔6〕の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式〔1〕の化合物を製造することができる。

15 この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 2(2)と同様の方法で実施すればよい。  
製造法 6

(1)一般式〔4〕の化合物またはその反応性誘導体に、一般式〔5〕の化合物を反応させることにより、一般式〔6〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 2(1)と同様の方法で実施すればよい。

20 (2)一般式〔6〕の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式〔1〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 2(2)と同様の方法で実施すればよい。

#### 製造法 7

塩基の存在下または非存在下、一般式〔7〕の化合物に、一般式〔5〕の化合物  
25 を反応させることにより、一般式〔1〕の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 3 と同様の方法で実施すればよい。

#### 製造法 8

塩基の存在下または非存在下、一般式〔8〕の化合物に、一般式〔9〕の化合物

を反応させることにより、一般式 [1] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 3 と同様の方法で実施すればよい。

#### 製造法 9

- (1) 一般式 [8] の化合物に、一般式 [10] の化合物またはその反応性誘導体を  
5 反応させることにより、一般式 [11] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 2 (1) と同様の方法で実施すればよい。

(2) 一般式 [11] の化合物を、通常還元反応に付すことにより、一般式 [1] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 2 (2) と同様の方法で実施すればよい。

#### 10 製造法 10

一般式 [12] の化合物を、通常閉環反応に付すことにより、一般式 [1] の化合物を製造することができる。

- この反応は、自体公知の方法、例えば、ヘテロ環化合物の化学、第 16～80 頁 (1  
988 年、講談社)、新実験化学講座、第 14 巻、[II]、日本化学会編、第 788～796  
15 頁 (1977 年、丸善) および新実験化学講座、第 14 巻、[IV]、日本化学会編、第 18  
79～2406 頁 (1977 年、丸善) に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

以下に、具体的な幾つかの例を挙げて説明する。

- (1)  $R^{10}$  がアミノ基で  $R^{11}$  がアミノ基、ヒドロキシル基もしくはメルカプト基  
の場合、カルボン酸もしくはカルボン酸等価体と反応することで一般式 [1] で表  
20 されるベンゾアゾール誘導体を製造することができる。

- この反応で使用する溶媒としては、例えば、水；テトラヒドロフランおよび  
ジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族  
炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；メタノール、エタノール  
およびイソプロパノールなどのアルコール類；並びにピリジンなどのヘテロ  
25 芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

カルボン酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ヒドロキシ酢酸およびフェニル酢酸などが挙げられる

カルボン酸等価体としては、無水酢酸などの酸無水物類；塩化アセチルおよび

クロロ炭酸エチルなどの酸塩化物；オルトギ酸エチルなどのオルトエステル類；アセトアミジンなどのアミジン類；アセトニトリルなどのニトリル類が挙げられる。

カルボン酸またはカルボン酸等価体の使用量は、一般式〔12〕の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～20倍モルである。

- 5 この反応は通常、 $-50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 200^{\circ}\text{C}$ で、10分～20時間実施すればよい。

(2)  $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ がともにアミノ基の場合、 $\alpha$ -カルボニルカルボニル誘導体と反応することで一般式〔1〕で表されるキノキサリン誘導体を製造することができる。

- 10 この反応で使用される溶媒としては、例えば、水；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；メタノール、エタノールおよびイソプロパノールなどのアルコール類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

- 15  $\alpha$ -カルボニルカルボニル誘導体としては、グリオキサール、グリオキシル酸エチル、ピルビンアルデヒドおよび1-フェニル-1,2-プロパンジオンなどが挙げられる。

$\alpha$ -カルボニルカルボニル誘導体の使用量は、一般式〔12〕の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～20倍モルである。

この反応は通常、 $-50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 200^{\circ}\text{C}$ で、10分～20時間実施すればよい。

- 20 (3)  $\text{R}^{10}$ がアルキルカルボニル基で $\text{R}^{11}$ がヒドロキシル基もしくはメルカプト基の場合、塩基存在下、エステルまたは反応性カルボン酸誘導体と反応することで一般式〔1〕で表されるクロモンまたはチオクロモン誘導体を製造することができる。

- 25 この反応で使用される溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；メタノール、エタノールおよびイソプロパノールなどのアルコール類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒

は、混合して使用してもよい。

エステルとしては、ギ酸エチル、ギ酸メチル、酢酸エチルおよび安息香酸エチルなどが挙げられる。

- 5 反応性カルボン酸誘導体としては、無水酢酸などの酸無水物類；塩化アセチルなどの酸塩化物；オルトギ酸エチルなどのオルトエステル類；N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタールなどのアセタール類などが挙げられる。

エステルまたは反応性カルボン酸誘導体および塩基の使用量は、一般式 [12] の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~20 倍モルである。

- 10 この反応は通常、-50~200℃、好ましくは、0~130℃で、10 分~20 時間実施すればよい。

(4) R<sup>10</sup> が  $\beta$  及び  $\gamma$  位がカルボキシル基で置換されたアルキル基の場合、酸存在下、環形成化反応を行うことで一般式 [1] で表される 5 員もしくは 6 員の炭化水素環誘導体を製造することができる。

- 15 この反応で使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；並びに塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

- 酸としては、リン酸、ポリリン酸、硫酸およびフッ化水素などの鉱酸類；五塩化リン、塩化アルミニウム、塩化亜鉛および塩化スズなどのルイス酸類などが挙げられる。
- 20

酸の使用量は、一般式 [12] の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~20 倍モルである。

この反応は通常、-50~200℃、好ましくは、0~130℃で、10 分~20 時間実施すればよい。

- 25 上記の製造法 1~10 において用いられる反応試薬は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることができる。

上記の製造法 1~10 において、一般式 [2]、[2a]、[3]、[3a]、[4]、[4a]、[5]、[6]、[6a]、[7]、[7a]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]

および [39] の化合物は、塩として用いることもでき、それらの塩としては、一般式 [1] の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

また、一般式 [2]、[2a]、[3]、[3a]、[4]、[4a]、[5]、[6]、[6a]、[7]、[7a]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12] および [39] の化合物において、  
5 異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

また、一般式 [1]、[1a]、[2]、[2a]、[3]、[3a]、[4]、[4a]、[5]、[6]、[6a]、[7]、[7a]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12] および [39] の化合物に  
10 おいて、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、必要に応じて自己公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

また、一般式 [1] および [1a] の N-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキル  
15 ルアミン誘導体またはその塩を、例えば、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、ハロゲン化反応、スルホニル化反応、置換反応、脱水反応および加水分解反応など自己公知の方法を適宜組み合わせることによって、他の一般式 [1] の N-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩に誘導することができる。

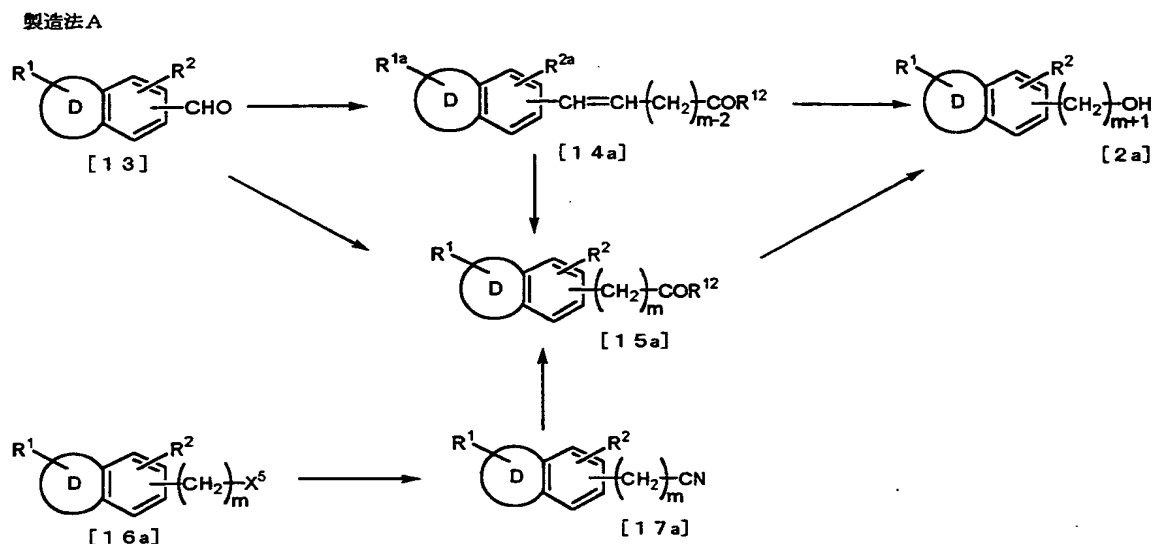
20 このようにして得られた一般式 [1] の N-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。

次に、本発明化合物を製造するための原料である一般式 [2a]、[4a]、[7a]、[2]、[4]、[7]、[8] および [12] の化合物の製造法について説明する。

25 一般式 [2a] の化合物は、自己公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法 A によって製造できる。



31



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $m$ は、前記したと同様の意味を有し； $R^{1a}$ は、アルケニル基以外の $R^1$ と同様の基を； $R^{2a}$ は、アルケニル基以外の $R^2$ と同様の基を； $R^{12}$ は、水素原子、ヒドロキシ基または低級アルコキシ基を； $X^5$ は、脱離基を、

5 それぞれ示す。」

脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基およびアリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。

(A-1) 一般式 [13] の化合物を、通常炭素鎖延長反応に付すことにより、一般式 [14a] の化合物を製造することができる。

- 10 この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第22巻、日本化学会編、第54～68頁(1992年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。具体的には、炭素鎖延長反応としては、例えば、ウィティツヒ(Wittig)反応、ウィティツヒーホーナー(Wittig-Horner)反応などが挙げられる。

- (A-2) 一般式 [14a] の化合物を、通常還元反応に付すことにより、一般式
- 15 [2a] の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第29～244頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- (A-3) 一般式 [14a] の化合物を、通常接触水素添加反応に付すことにより、
- 20 一般式 [15a] の化合物を製造することができる。

この水素添加反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、[II]、日本化学会編、第 333～448 頁(1977 年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- (A-4) 別法として、一般式 [13] の化合物を、通常炭素伸長反応に付すことにより、一般式 [15a] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第 21 巻、日本化学会編、第 124～133 頁(1992 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。具体的には、炭素鎖延長反応としては、例えば、ウィティツヒ(Wittig)反応などが挙げられる。

- 10 (A-5) 一般式 [16a] の化合物を、通常シアノ化反応に付すことにより、一般式 [17a] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[III]、日本化学会編、第 1428～1484 頁(1977 年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- 15 (A-6) 一般式 [17a] の化合物を、通常加水分解反応、アルコリシスによるエステル化または水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属水素化物による還元付すことにより、一般式 [15a] の化合物を製造することができる。

- これらの反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第 22 巻、日本化学会編、第 1～83 頁(1992 年、丸善)および実験化学講座、第 21 巻、日本化学会編、  
20 第 72～97 頁(1992 年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(A-7) 一般式 [15a] の化合物を、通常還元反応に付すことにより、一般式 [2a] の化合物を製造することができる。

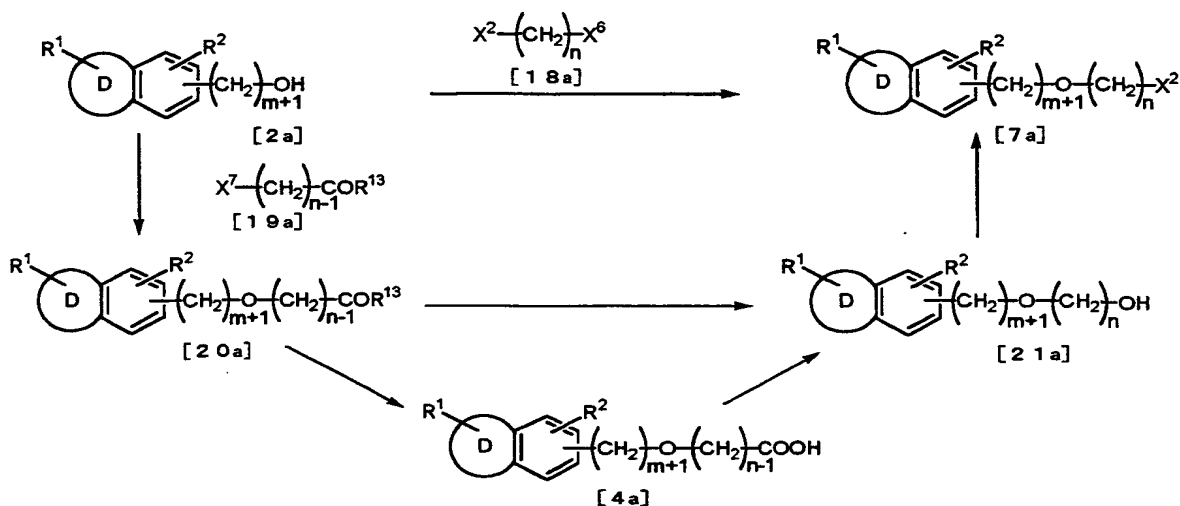
- この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、[II]、  
25 日本化学会編、第 29～244 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

さらに、一般式 [15a] の化合物の内、 $R^{12}$  が水素である化合物を原料として、(A-1)、(A-3) および (A-4) の反応を繰り返すことでより炭素鎖の長

い一般式 [2a] の化合物を製造することができる。

一般式 [4a] および [7a] の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法 B によって製造できる。

製造法 B



- 5 「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^2$ 、 $m$ および $n$ は、前記したと同様の意味を有し； $R^{13}$ は、低級アルコキシ基、ジアルキルアミノもしくは環状アミノ基を； $X^6$ および $X^7$ は、ハロゲン原子を、それぞれ示す。」

環状アミノ基とは、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリル、チオモルホリルなどの該環を形成する異項原子として一つの窒素原子を含み、さらに一つ以上  
 10 の酸素原子または硫黄原子を含んでもよい5員、6員もしくは7員環の環状アミノ基を意味する。

(B-1) 一般式 [2a] の化合物を、一般式 [18a] の化合物と反応させ、一般式 [7a] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 1 と同様の方法で実施すればよい。

- 15 (B-2) 一般式 [2a] の化合物を一般式 [19a] の化合物と、塩基の存在下に反応させ、一般式 [20a] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[I]、日本化学会編、第 567~611 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、金属ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、*n*-ブチルリチウムおよび *tert*-ブトキシカリウムなどの有機  
5 塩基または無機塩基が挙げられる。

この反応で使用される溶媒としては、例えば、水；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；*N,N*-ジメチルホルムアミドなどのア  
10 ミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；*tert*-ブタノールなどの三級アルコール類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

一般式[19a]の化合物および塩基の使用量は、一般式[2a]の化合物に対して、  
15 それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~20倍モルである。

この反応は通常、-50~200℃、好ましくは、0~150℃で、10分~20時間実施すればよい。

(B-3) 一般式[20a]の化合物を、通常のエステルもしくはアミドの加水分解反応に付すことにより、一般式[4a]の化合物を製造することができる。

20 この反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W. Green)(1981年)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons, Inc.)]に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

25 (B-4) 一般式[4a]の化合物または一般式[20a]の化合物を、通常還元反応に付すことにより、一般式[21a]の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、第26~244頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施

すればよい。

(B-5) 一般式 [21a] の化合物に、ハロゲン化剤またはスルホニル化剤を、塩基の存在下または非存在下で反応させることにより、一般式 [7a] の化合物を製造することができる。

- 5     この反応で使用される溶媒としては、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサランなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられる。

- 15     ハロゲン化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リンおよび塩化チオニルなどが挙げられる。

スルホニル化剤としては、例えば、メタンスルホニルクロリドおよび p-トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

- 20     ハロゲン化剤またはスルホニル化剤および塩基の使用量は、一般式 [21a] の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~2 倍モルである。

この反応は、通常、-50~200℃、好ましくは、0~50℃で、10 分~30 時間実施すればよい。

- 25     上記の製造法 A および B において、一般式 [13]、[14a]、[15a]、[16a]、[17a]、[2a]、[4a]、[19a]、[20a] および [21a] の化合物は、塩として用いることもでき、それらの塩としては、一般式 [1] の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

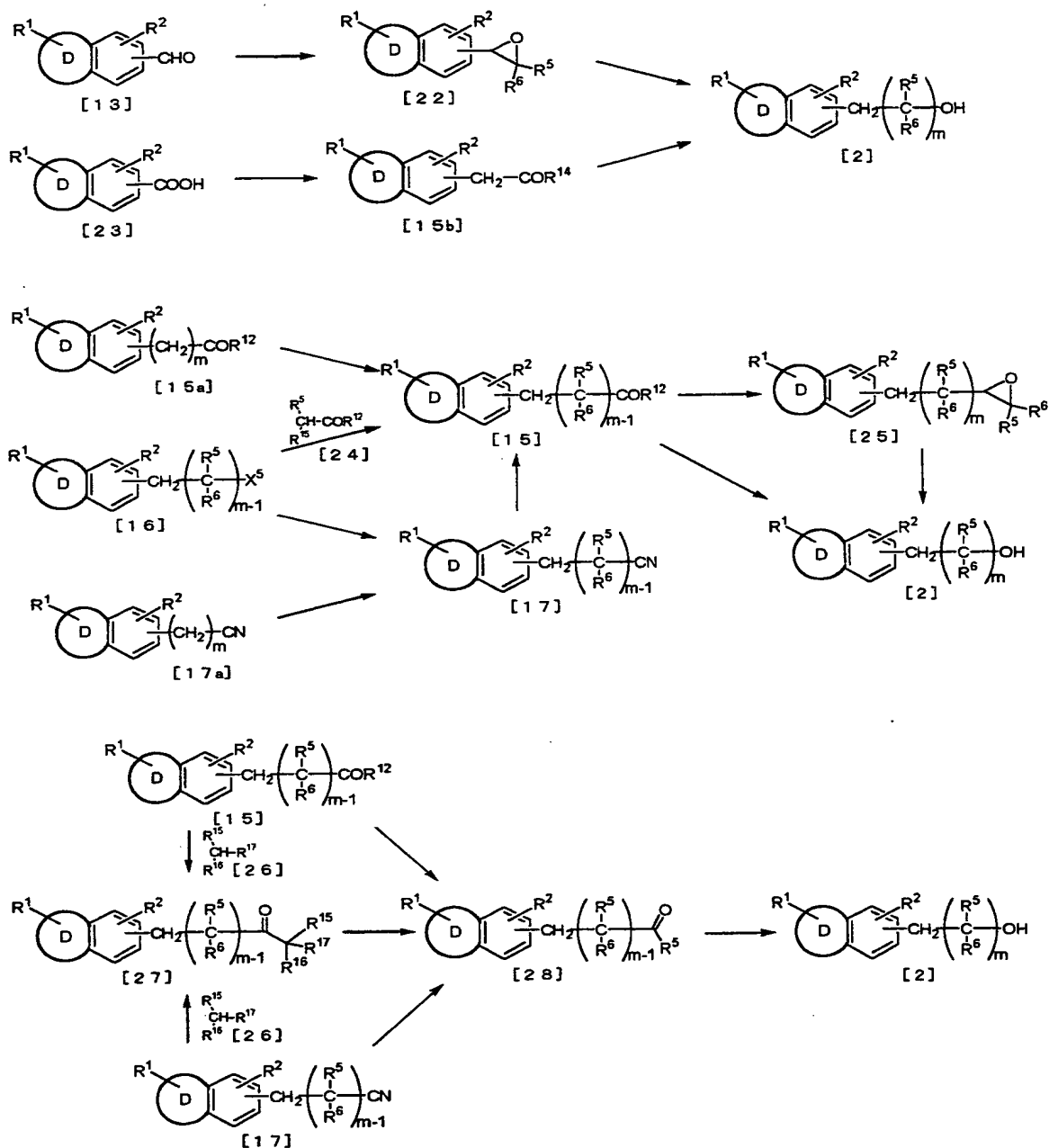
上で述べた製造法 A および B において、一般式 [13]、[14a]、[15a]、[16a]、[17a]、[2a]、[4a]、[19a]、[20a] および [21a] の化合物に、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらす

すべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

さらに、一般式 [13]、[14a]、[15a]、[16a]、[17a]、[2a]、[4a]、[19a]、[20a] および [21a] の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、必要に応じて自己公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

一般式 [2] の化合物は、自己公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法 C によって製造できる。

## 製造法C



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{12}$ 、 $m$ および $X^5$ は、前記したと同様の意味を有し； $R^{14}$ は、低級アルコキシ基を； $R^{15}$ は、水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシカルボニル基を； $R^{16}$ は、シアノ基または低級アルコキシカルボニル基を； $R^{17}$ は、水素原子、シアノ基、カルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基を、それぞれ示す。」

(C-1) 一般式 [13] の化合物を、通常のエポキシ化反応に付すことにより、一般式 [22] の化合物を製造することができる。

このエポキシ化反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[I]、日本化学会編、第 593～607 頁(1977 年、丸善)に記載されている方法また  
5 はそれに準じた方法で実施すればよい。

(C-2) 一般式 [22] の化合物を、通常の変換反応に付すことにより、一般式 [2] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、[II]、日本化学会編、第 227～228 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法  
10 で実施すればよい。

(C-3) 一般式 [23] の化合物を、通常の変換延長反応に付すことにより、一般式 [15b] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[II]、日本化学会編、第 1031～1032 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法  
15 で実施すればよい。具体的には、変換延長反応としては、例えば、アルントーアイステルト(Arndt-Eistert)反応などが挙げられる。

(C-4) 一般式 [15b] の化合物を、通常の変換反応または有機金属化合物の付加反応に付すことにより、一般式 [2] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[I]、日本化学会編、第 474～477 頁および第 512～520 頁(1977 年、丸善)に記載の方法または  
20 それに準じた方法で実施すればよい。

(C-5) 一般式 [15a] の化合物を、通常の変換化反応に付すことにより、一般式 [15] の化合物に変換することができる。

この変換化反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[II]、日本化学会編、第 637～1062 頁(1977 年、丸善)に記載されている方法または  
25 はそれに準じた方法で実施すればよい。

(C-6) 別法として、一般式 [16] の化合物を、一般式 [24] の化合物と反応することにより、一般式 [15] の化合物を製造することができる。



この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[Ⅱ]、日本化学会編、第 637～1062 頁(1977 年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

この反応において、反応後、必要に応じて自体公知の方法で、加水分解および  
5 脱炭酸反応を行ってもよい。

(C-7) 一般式 [16] の化合物を、通常のアノ化反応に付すことにより、一般式 [17] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、(A-5) と同様の方法で実施すればよい。

(C-8) 別法として、一般式 [17a] の化合物を、通常のアシル化反応に付す  
10 ことにより、一般式 [17] の化合物を誘導することができる。

このアシル化反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 14 巻、[Ⅲ]、日本化学会編、第 1447～1448 頁(1977 年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(C-9) 一般式 [17] の化合物を、通常のアノ化反応、アノリシスによる  
15 エステル化または水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属水素化物による還元  
に付すことにより、一般式 [15] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、(A-6) と同様の方法で実施すればよい。

(C-10) 一般式 [15] の内、 $R^{12}$  が水素原子の化合物を、通常のエポキシ化  
反応に付すことにより、一般式 [25] の化合物を製造することができる。

20 この反応は、自体公知の方法、例えば、(C-1) と同様の方法で実施すればよい。

(C-11) 一般式 [25] の化合物を、通常のアノ化反応または有機金属化合物の  
開環反応に付すことにより、一般式 [2] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、[Ⅰ]、日本  
化学会編、第 478～481 頁および第 524～529 頁(1977 年、丸善)に記載の方法また  
25 はそれに準じた方法で実施すればよい。

(C-12) 一般式 [15] の化合物を、通常のアノ化反応または有機金属化合物の  
付加反応に付すことにより、一般式 [2] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、(C-4) と同様の方法で実施すればよい。

(C-13) 一般式 [15] の内、 $R^{12}$  がヒドロキシル基または低級アルコキシ基の化合物を、 $R^{12}$  がヒドロキシル基の場合は反応性誘導体に誘導した後、一般式 [26] の化合物と縮合反応させることにより、一般式 [27] の化合物を製造することができる。

- 5 この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、[II]、日本化学会編、第 767～775 頁および第 794～796 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(C-14) 一般式 [17] の化合物を、一般式 [26] の化合物と縮合反応させることにより、一般式 [27] の化合物を製造することができる。

- 10 この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、[II]、日本化学会編、第 808～811 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(C-15) 一般式 [27] の化合物を、通常の加水分解後、脱炭酸反応に付すことにより、一般式 [28] の化合物を製造することができる。

- 15 この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、[II]、日本化学会編、第 808～811 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(C-16) 別法として、一般式 [15] の内、 $R^{12}$  がヒドロキシル基または低級アルコキシ基の化合物を、通常の還元反応または有機金属化合物の付加反応に付す

- 20 ことにより、一般式 [28] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、[II]、日本化学会編、第 656～662 頁および第 775～792 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

- (C-17) 一般式 [17] の化合物を、通常の還元反応または有機金属化合物の付加反応に付すことにより、一般式 [28] の化合物を製造することができる。

25 この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第 15 巻、[II]、日本化学会編、第 652～656 頁および第 808～810 頁(1977 年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

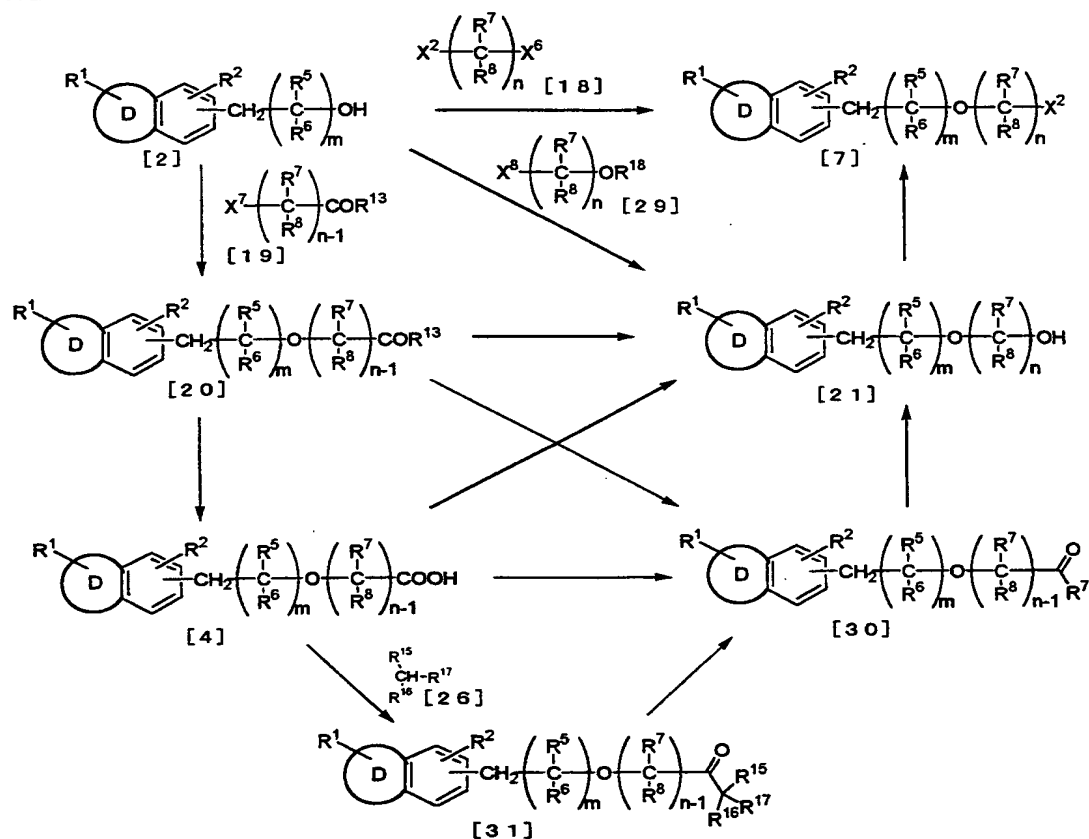
(C-18) 一般式 [28] の化合物を、通常還元反応または有機金属化合物の付加反応に付すことにより、一般式 [2] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、(C-4)と同様の方法で実施すればよい。

一般式 [4] および [7] の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み

5 合わせるによって、例えば、以下に示す製造法Dによって製造できる。

製造法D



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $X^2$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $m$ および $n$ は、前記したと同様の意味を有し； $R^{18}$ は、塩基性で反応しないヒドロキシル保護基を； $X^8$ は、ハロゲン原子を、それぞれ示す。」

10 塩基性で反応しないヒドロキシル保護基としては、例えば、tert-ブチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルー低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、2-(トリメ

チルシリル)エトキシメチル、および 1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシ-低級アルキル基；並びに tert-ブチルジメチルシリルおよびジフェニルメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

(D-1) 一般式 [2] の化合物を一般式 [18] の化合物と反応させ、一般式 [7]  
5 の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 1 と同様の方法で実施すればよい。

(D-2) 一般式 [2] の化合物を一般式 [29] の化合物と反応させ、保護基を脱離することにより、一般式 [21] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 1 と同様の方法で実施し、保護  
10 基を脱離すればよい。

(D-3) 一般式 [2] の化合物を一般式 [19] の化合物と、塩基の存在下に反応させ、一般式 [20] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 5 (1) と同様の方法で実施すればよい。

15 (D-4) 一般式 [20] の化合物を、通常のエステルもしくはアミドの加水分解反応に付すことにより、一般式 [4] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、(B-3) と同様の方法で実施すればよい。

(D-5) 一般式 [4] の化合物または一般式 [20] の化合物を、通常の変換反応または有機金属化合物の付加反応に付すことにより、一般式 [21] の化合物または  
20 は一般式 [30] の化合物を製造することができる。

この還元反応または有機金属化合物の付加反応は、自体公知の方法、例えば、(C-12) または (C-16) と同様の方法で実施すればよい。

(D-6) 一般式 [4] の化合物を、反応性誘導体に誘導した後、一般式 [26] の化合物と縮合反応させることにより、一般式 [31] の化合物を製造することができる。

25 この反応は、自体公知の方法、例えば、(C-13) と同様の方法で実施すればよい。

(D-7) 一般式 [31] の化合物を、通常の変換後、脱炭酸反応に付すことにより、一般式 [30] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、(C-15) と同様の方法で実施すればよい。

(D-8) 一般式 [30] の化合物を、通常還元反応または有機金属化合物の付加反応に付すことにより、一般式 [21] の化合物を製造することができる。

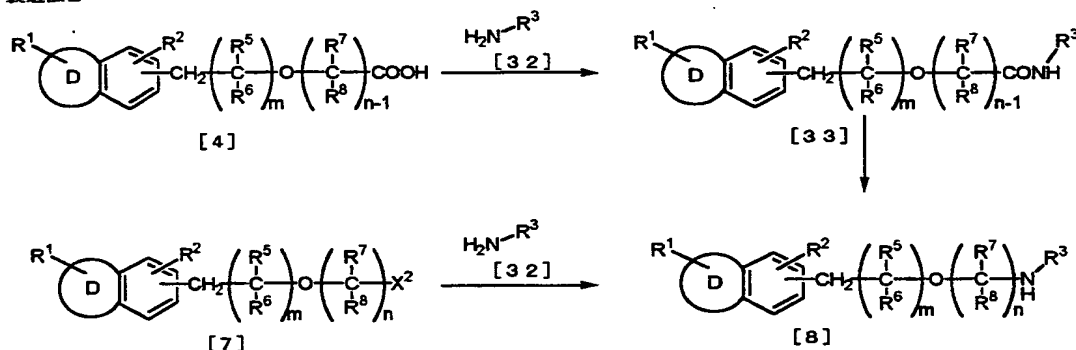
この反応は、自体公知の方法、例えば、(C-4)と同様の方法で実施すればよい。

(D-9) 一般式 [21] の化合物に、ハロゲン化剤またはスルホニル化剤を、塩基の存在下または非存在下で反応させることにより、一般式 [7] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、(B-5)と同様の方法で実施すればよい。

一般式 [8] の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法 E によって製造できる。

製造法 E



10

「式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{X}^2$ 、 $m$ および $n$ は、前記したと同様の意味を有する。」

(E-1) 一般式 [4] の化合物またはその反応性誘導体に、一般式 [32] の化合物を反応させることにより、一般式 [33] の化合物を製造することができる。

15 この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 2 (1)と同様の方法で実施すればよい。

(E-2) 一般式 [33] の化合物を、通常還元反応に付すことにより、一般式 [8] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 2 (2)と同様の方法で実施すればよい。

(E-3) 塩基の存在下または非存在下、一般式 [7] の化合物に、一般式 [32] の化合物を反応させることにより、一般式 [8] の化合物を製造することができる。

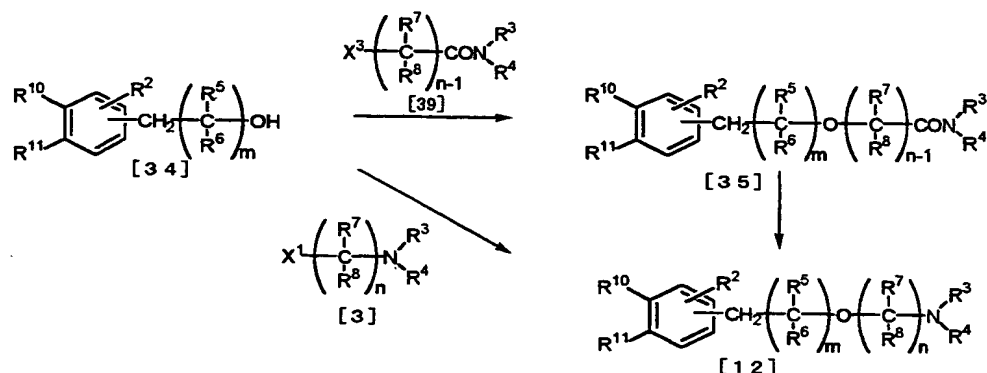
20

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法 3 と同様の方法で実施すればよい。

一般式 [12] の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせること

とによって、例えば、以下に示す製造法Fによって製造できる。

製造法F



「式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>3</sup>、mおよびnは、前記したと同様の意味を有する。」

- 5 (F-1) 塩基の存在下、一般式[34]の化合物を一般式[39]の化合物と反応させ、一般式[35]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法5と同様の方法で実施すればよい。

(F-2) 一般式[35]の化合物を、通常還元反応に付すことにより、一般式[12]の化合物を製造することができる。

- 10 この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法2(2)と同様の方法で実施すればよい。

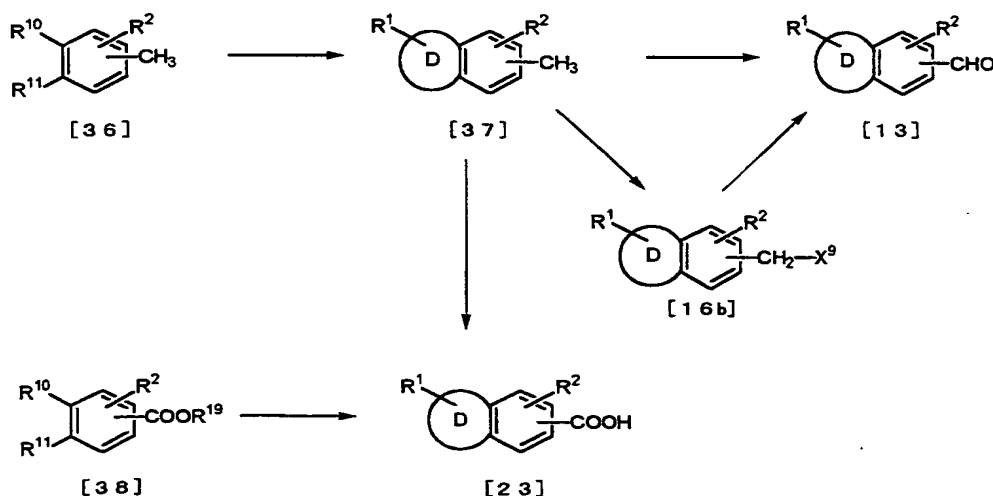
(F-3) 塩基の存在下、一般式[34]の化合物を一般式[3]の化合物と反応させ、一般式[12]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、製造法1と同様の方法で実施すればよい。

- 15 また、一般式[34]の化合物を原料として、一般式[1]の製造法およびその原料の製造法を参考にし、上に述べた以外の方法で一般式[12]の化合物を製造することもできる。

次に、本原料中間体化合物を製造するための原料である一般式[13]および[23]の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法によって製造できる。

製造法G



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ およびDは前記したと同様の意味を有し； $R^{19}$ は、水素原子もしくはカルボキシル保護基を、 $X^9$ はハロゲン原子を、それぞれ示す。」

(G-1) 一般式 [36] の化合物を、通常の開環反応に付すことにより、一般式 [37] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、ヘテロ環化合物の化学、第16～80頁(1988年、講談社)および新実験化学講座、第14巻、[IV]、日本化学会編、第1879～2406頁(1977年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(G-2) 一般式 [37] の化合物を、通常のアシ化反応に付すことにより、一般式 [13] または [23] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第14巻、[II]、日本化学会編、第636～643頁および第922～926頁(1977年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(G-3) 別法として、一般式 [37] の化合物を、通常のアシ化反応に付すことにより、一般式 [16b] とし、さらにアシ化反応に付すことにより一般式 [13] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第14巻、[I]、日本化学会編、第331～344頁(1977年、丸善)および新実験化学講座、第14巻、[II]、日本化学会編、第636～643頁(1977年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(G-4) 一般式 [38] の化合物を、通常の閉環反応に付すことにより、一般式 [23] の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、ヘテロ環化合物の化学、第 16～80 頁 (1988 年、講談社) および新実験化学講座、第 14 巻、[IV]、日本化学会編、第 1879  
5 ～2406 頁 (1977 年、丸善) に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

なお、製造法 G の閉環方法は、例えば、一般式 [2]、[2a]、[15]、[15a]、[15b]、[20]、[20a]、[21] および [21a] などの化合物を製造する場合にも利用することができる。

上記した製造法 C、D、E、F および G において、一般式 [2]、[3]、[4]、[7]、  
10 [8]、[12]、[13]、[15]、[15a]、[15b]、[16]、[16b]、[17]、[17a]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、[27]、[28]、[29]、[30]、[31]、[32]、[33]、[34]、[35]、[36]、[37]、[38] および [39] の化合物は塩として用いることもでき、それらの塩としては、一般式 [1] の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

15 上記した製造法 C、D、E、F および G において、一般式 [2]、[3]、[4]、[7]、[8]、[12]、[13]、[15]、[15a]、[15b]、[16]、[16b]、[17]、[17a]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、[27]、[28]、[29]、[30]、[31]、[32]、[33]、[34]、[35]、[36]、[37]、[38] および [39] の化合物に、異性体 (例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など) が存在する場合、  
20 これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

さらに、一般式 [2]、[3]、[4]、[7]、[8]、[12]、[13]、[15]、[15a]、[15b]、[16]、[16b]、[17]、[17a]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、[27]、[28]、[29]、[30]、[31]、[32]、[33]、[34]、[35]、[36]、[37]、[38] および [39] の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。



本発明化合物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、固結・付着防止剤、滑沢剤、吸収・吸着担体、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、被覆剤、吸収促進剤、ゲル化・凝固促進剤、光安定化剤、保存剤、防湿剤、乳化・懸濁・分散安定化剤、着色防止剤、脱酸素・酸化防止剤、矯味・矯臭剤、着色剤、起泡剤、消泡剤、無痛化剤、帯電防止剤、緩衝・pH調節剤などの各種医薬品添加物を配合して、経口剤（錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤など）、注射剤、坐剤、外用剤（軟膏剤、貼付剤など）、エアゾール剤などの医薬品製剤とすることができる。

上記各種薬剤は、通常の方法により製剤化される。

- 10 錠剤、散剤、顆粒剤などの経口用固形製剤は、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウム、部分アルファ化デンプン、コーンスターチおよびアルギン酸などの賦形剤；単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、水およびエタノールなどの結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸、かんてん末、デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；ステアリルアルコール、ステアリン酸、カカオバターおよび水素添加油などの崩壊抑制剤；ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム、酸化マグネシウム、タルク、無水ケイ酸などの固結防止・付着防止剤；カルナバロウ、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、硬化油、硬化植物油誘導体、胡麻油、サラシミツロウ、酸化チタン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、リン酸水素カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールなどの滑沢剤；第4級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム、尿素および酵素などの吸収促進剤；デンプン、乳糖、カオリン、
- 15
- 20
- 25

ベントナイト、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムおよびコロイド状ケイ酸などの吸収・吸着担体などの固形製剤化用医薬用添加物を用い、常法に従い調製すればよい。

- さらに錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、胃溶性被覆錠、腸溶性被覆錠および水溶性フィルムコーティング錠とすることができる。

カプセル剤は、上記で例示した各種の医薬品と混合し、硬質ゼラチンカプセルおよび軟質カプセルなどに充填して調製される。

- また、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤などの上記した各種の液体製剤化用添加物を用い、常法に従い調製して、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップおよびエリキシル剤とすることもできる。

坐剤は、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、ラノリン、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドおよびウィテップゾールなどに適当な吸収促進剤を添加し調製すればよい。

- 15 注射剤は、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸および水酸化ナトリウムなどの希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウムなどの pH 調整剤および緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸およびチオ乳酸などの安定化剤；食塩、ブドウ糖、マンニトールまたはグリセリンなどの等張化剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、プロピレングリコール、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、ウレタン、エタノールアミン、グリセリンなどの溶解補助剤；グルコン酸カルシウム、クロロブタノール、ブドウ糖、ベンジルアルコールなどの無痛化剤；および局所麻酔剤などの液体製剤化用の医薬品添加物を用い、常法に従い調製すればよい。

- 25 ペースト、クリームおよびゲル形態の軟膏剤は、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコンおよびベントナイトなどの基剤；パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；安定剤；湿

潤剤などの医薬品添加物を用い、常法により混合、製剤化すればよい。

貼付剤を製造する場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲルまたはペーストなどを常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフおよび化学繊維からなる織布または不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレンおよびポリウレタンなどのフィルムまたは発泡体シートが使用できる。

上記製剤の投与方法は、特に限定されないが、製剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度に応じて適宜決定される。

本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜選択されるが、通常成人に対して1日0.1～500mg

10 を1回から数回に分割して投与すればよい。

次に、本発明の代表的化合物の薬理作用について述べる。

#### [抗ハイポキシア作用]

一群6～10匹のd d Y系雄マウス(5～6週齢)に、蒸留水に溶解させた試験化合物100mg/kgを経口投与する。投与30分後に、マウスを300mLのガラス容器に入れ、このガラス容器に4%酸素および96%窒素からなる混合気体を5L/分で通気し、  
15 通気開始からマウスが死亡するまでの時間を測定した。

対照群には、蒸留水のみを経口投与した。試験化合物の抗ハイポキシア作用は、次式より求めた。

$$(\text{投与群マウスの生存時間}) \div (\text{対照群マウスの生存時間}) \times 100(\%)$$

20 その結果、抗ハイポキシア作用は、実施例10の化合物：170%、実施例13の化合物：160%、実施例16の化合物：158%、実施例20の化合物：155%、実施例31の化合物：248%、実施例49の化合物：173%、実施例53の化合物：200%、実施例68の化合物：202%、実施例70の化合物：213%、実施例76の化合物：194%、実施例101の化合物：187%、実施例102の化合物：210%、実施例144の化合物：250%、  
25 実施例158の化合物：179%であった。

#### [神経再生促進作用]

試験は、エクスペリメンタル・ニューロロジー(Experimental Neurology)、第140巻、第198頁(1996)に記載の方法に準じて行った。

S D系ラット(雄 6 週齢、体重 160~200g)をペントバルビタール麻酔し、大腿上部筋組織から筋繊維に傷害を与えないよう注意しながら、左側の坐骨神経を露出し、周辺組織から剥離した。

5 坐骨神経の分岐部より約 10mm、中枢部において幅 1.5mm にわたり接触面を平滑にした持針器を用いて 90 秒間圧挫した。圧挫部位は、神経鞘の端に糸でマーキングし手術部位を縫合した。圧挫 1 時間後に生理食塩水で溶解した試験化合物を 10 mg/kg の用量で腹腔内投与し、以後 5 日間 1 日 2 回同様に投与した。

手術後 6 日目にペントバルビタール麻酔下にて、再度手術部位を開き、坐骨神経を露出し、圧挫部位の約 25mm 遠位部よりピンセットを接触させた。反射反応の出現  
10 するまで徐々に圧挫部位の方向へ移動し、反応が生じた部位と圧挫部位との間隔を測定し再生距離とした。対照群には生理食塩水のみを投与した。

試験化合物の坐骨神経再生率は、次式より算出した。

(投与群の再生距離) ÷ (対照群の再生距離) × 100 (%)

その結果、坐骨神経再生率は、実施例 10 の化合物 : 117%、実施例 16 の化合物 :  
15 115%、実施例 27 の化合物 : 126%であった。

[A  $\beta$  によって誘起される神経細胞死を抑制する作用]

A  $\beta$  による培養神経細胞死に対する抑制効果は、ブレイン・リサーチ(Brain Research)、第 639 巻、第 240 頁(1994 年)に記載の方法に改変を加えて行なった。

Wistar 系ラットの胎仔の脳(胎齢 17~19 日)より摘出した大脳皮質を細切後、  
20 トリプシン処理により神経細胞を解離した。細胞を 48 穴組織培養プレートの 1 ウエル当たり  $1 \times 10^5$  個ずつ播種し、B27 添加物(GIBCO BRL 社)および 3.6mg/mL グルコースを補足したダルベッコ改変イーグル培地下において、5%炭酸ガス、37°C の条件下で培養を行った。

培養 12~13 日目に終濃度 25mmol/L となるように塩化カリウム溶液を添加後、  
25 直ちに薬剤を添加した。薬剤添加 24 時間後に蒸留水に溶解した A  $\beta$  (25~35 残基ペプチド)を終濃度 20  $\mu$ mol/L となるように添加した。A  $\beta$  添加 24 時間後に、B27 添加物および 3.6mg/mL グルコースを補足したダルベッコ改変イーグル培地に被検化合物を添加した培地で培地交換した。

培養神経細胞死に対する薬剤の抑制作用は、MTT還元能の低下抑制作用を指標とした。すなわち、培地交換の48時間後にモスマンにより開発されたMTT assay [ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッズ(Journal of Immunological Methods)、第65巻、第55頁(1983)]を行い、A $\beta$ によって誘起されたMTT assay

5 値の減少に対する薬剤の抑制率(%)を計算した。

$$\text{抑制率} = [(A\beta + \text{薬剤添加群の MTT assay 値}) - (A\beta \text{ 添加群の MTT assay 値})] \\ \div [\text{無添加群の MTT assay 値} - A\beta \text{ 添加群の MTT assay 値}] \times 100$$

その結果、0.1  $\mu$ M の濃度において、抑制率は、実施例 68 の化合物 : 28%、実施例 119 の化合物 : 39%、実施例 137 の化合物 : 37%であった。

10 [HNEによって誘起される神経細胞死を抑制する作用]

HNEによる培養神経細胞死に対する保護効果は、ザ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス(The Journal of Neuroscience)、第17巻、第5089頁(1997年)]に記載の方法に改変を加えて行なった。

Wistar系ラットの胎仔の脳(胎齢17~19日)より摘出した大脳皮質を細切後、  
15 トリプシン処理により神経細胞を解離した。細胞を48穴組織培養プレートの1ウエル当たり  $5 \times 10^5$  個ずつ播種し、10%牛胎仔血清および3.6mg/mL グルコースを補足したダルベッコ改変イーグル培地下において、5%炭酸ガス、37℃の条件下で培養を行った。

グリア細胞の増殖を抑えるため培養1日後から終濃度10  $\mu$ mol/Lとなるようシ  
20 トシンアラビノシドを添加した。培養2日目に10%牛胎仔血清および3.6mg/mL グルコースを補足したダルベッコ改変イーグル培地で培地交換した。培養7~8日後、薬剤を添加し、直ちにHNEを終濃度25  $\mu$ mol/Lとなるように添加した。

培養神経細胞死に対する薬剤の抑制作用は、MTT還元能の低下抑制作用を指標とした。すなわち、添加24時間後にモスマンにより開発されたMTT assay [ジャーナル・オブ・イムノロジカル・メソッズ (Journal of Immunological Methods)、  
25 第65巻、第55頁(1983)]を行い、HNEによって誘起されたMTT assay 値の減少に対する薬剤の抑制率(%)を計算した。

$$\text{抑制率} = [(HNE + \text{薬剤添加群の MTT assay 値}) - (HNE \text{ 添加群の MTT assay 値})]$$

÷ [無添加群の MTT assay 値 - HNE 添加群の MTT assay 値] × 100

その結果、0.1 μM の濃度において、抑制率は、実施例 10 の化合物 : 58%、実施例 20 の化合物 : 69%、実施例 68 の化合物 : 57%、実施例 76 の化合物 : 49%、実施例 105 の化合物 : 31%であった。

# 5 発明を実施するための最良の方法

次に本発明を実施例および参考例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、溶離液における混合比は、すべて容量比であり、また、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、B.W.シリカゲル、BW-127ZH (富士シリシア化学社製) を、逆層カラムクロマトグラフィーにおける担体は、クロマトレックス-ODS、DM1020T (富士シリシア化学社製) を用いた。

## 実施例 1

2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール2.00gをトルエン2mLと50% (W/V) 水酸化ナトリウム水溶液10mLに懸濁させ、この懸濁液にN-(2-クロロエチル)-N,N-ジエチルアミン・塩酸塩2.51gおよび硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウム0.38gを加え、1時間還流する。反応混合物に水およびトルエンを加え、有機層を分取する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム: メタノール=10:1)で精製すれば、油状のN-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン3.10gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.01 (6H, t, J=7Hz), 2.55 (4H, q, J=7Hz), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 3.55 (2H, t, J=6Hz), 3.70 (2H, t, J=6Hz), 7.21 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.23 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.66 (1H, d, J=1Hz), 7.79 (1H, d, J=8Hz)

## 実施例 2 ~ 9

25 実施例 1 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 2: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 2940, 2862, 1458, 1116, 1052, 701

30 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.25 (6H, s), 2.50 (2H, t, J=6Hz), 3.01 (2H, t, J=7Hz), 3.55 (2H, t, J=6Hz), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 7.21 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.26 (1H, d, J=5Hz), 7.40 (1H,

d, J=5Hz), 7.65 (1H, d, J=1Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz)

No. 3: N, N-ジメチル-N-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2941, 2862, 1458, 1116, 817, 746

5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.25 (6H, s), 2.50 (2H, t, J=6Hz), 3.07 (2H, t, J=7Hz), 3.57 (2H, t, J=6Hz), 3.75 (2H, t, J=7Hz), 7.2-7.6 (3H, m), 7.6-8.0 (4H, m)

No. 4: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N, N-ジイソプロピルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1362, 1111, 700

10 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.99 (12H, d, J=7Hz), 2.59 (2H, t, J=7Hz), 2.98 (2H, sept, J=7Hz), 2.99 (2H, t, J=7Hz), 3.42 (2H, t, J=7Hz), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 7.20 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.27 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.67 (1H, d, J=1Hz), 7.79 (1H, d, J=8Hz)

No. 5: N, N-ジエチル-N-{2-[2-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 2865, 1114

15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.01 (6H, t, J=7Hz), 2.55 (4H, q, J=7Hz), 2.57 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 2.96 (2H, t, J=7Hz), 3.54 (2H, t, J=6Hz), 3.68 (2H, t, J=7Hz), 6.89 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=8Hz)

No. 6: N, N-ジエチル-N-{2-[2-(6-キノリル)エトキシ]エチル}アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 2868, 1501, 1114, 837

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.00 (6H, t, J=7Hz), 2.55 (4H, q, J=7Hz), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 3.07 (2H, t, J=7Hz), 3.66 (2H, t, J=6Hz), 3.76 (2H, t, J=7Hz), 7.37 (1H, dd, J=4, 8Hz), 7.61 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.65 (1H, d, J=1Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, dd, J=1, 8Hz), 8.87 (1H, dd, J=1, 4Hz),

No. 7: N, N-ジエチル-N-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン

25 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2966, 1109, 815, 739

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.01 (6H, t, J=7Hz), 2.55 (4H, q, J=7Hz), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 3.05 (2H, t, J=7Hz), 3.56 (2H, t, J=6Hz), 3.74 (2H, t, J=7Hz), 7.2-7.6 (3H, m), 7.6-8.0 (4H, m)

No. 8: N-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-N, N-ジメチルアミン

30 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2941, 2862, 2770, 1468, 1112

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.26 (6H, s), 2.50 (2H, t, J=6Hz), 2.99 (2H, t, J=7Hz), 3.56 (2H, t, J=6Hz), 3.68 (2H, t, J=7Hz), 6.71 (1H, dd, J=1, 2Hz), 7.14 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.42 (1H, d, J=9Hz), 7.44 (1H, d, J=2Hz), 7.59 (1H, d, J=2Hz)

No. 9: N-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン

5 IR (neat) cm<sup>-1</sup>: 2967, 2868, 1468, 1111

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.01 (6H, t, J=7Hz), 2.55 (4H, q, J=7Hz), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 2.97 (2H, t, J=7Hz), 3.54 (2H, t, J=6Hz), 3.68 (2H, t, J=7Hz), 6.70 (1H, dd, J=1, 2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.41 (1H, d, J=9Hz), 7.42 (1H, d, J=2Hz), 7.59 (1H, d, J=2Hz)

#### 実施例 10

10 N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン  
3.10gを酢酸エチル20mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸1.10gを含む酢酸エチル10mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン・シュウ酸塩3.10gを得る。

15 融点: 70-71°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3447, 1112, 720

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 1.08 (6H, t, J=7Hz), 2.8-3.5 (8H, m), 3.72 (4H, br t, J=7Hz), 4.9 (2H, brs), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=5Hz), 7.73 (1H, d, J=5Hz), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8Hz)

#### 20 実施例 11 ~ 15

実施例 10と同様にして以下の化合物を得る。

No. 11: N,N-ジエチル-N-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン・シュウ酸塩

融点: 67-72°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3425, 1636, 1404, 1113

25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 1.07 (6H, t, J=7Hz), 2.8-3.3 (8H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 7.3-7.6 (3H, m), 7.7-8.0 (4H, m), 8.1 (2H, brs)

No. 12: N-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン・シュウ酸塩

融点: 101-103°C

30 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3418, 1470, 1112, 721



NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.68(6H, s), 2.92(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.17(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.6-3.8(4H, m), 6.89(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.19(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.4-7.6(2H, m), 7.94(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 9.1(2H, brs)

No. 13: N-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン・シュウ酸塩

融点: 78-82°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3448, 1111, 720

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.10(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.8-3.3(8H, m), 3.6-3.9(4H, m), 6.6(2H, brs), 6.89(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.19(1H, dd,  $J=1, 9\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.51(1H,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.94(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

No. 14: N,N-ジエチル-N-{2-[2-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン・シュウ酸塩

融点: 96-98°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3448, 1224, 1113, 720

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.08(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.54(3H, s), 2.8-3.3(8H, m), 3.6-3.8(4H, m), 7.0-8.0(6H, m)

No. 15: N,N-ジエチル-N-{2-[2-(6-キノリル)エトキシ]エチル}アミン・シュウ酸塩

融点: 90-92°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2664, 1114, 721

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.07(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.9-3.3(8H, m), 3.6-3.9(4H, m), 7.55(1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ ), 7.68(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.96(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.38(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 8.4(2H, brs), 8.85(1H, dd,  $J=1, 4\text{Hz}$ )

#### 実施例 16

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン

2.55gを酢酸エチル12.8mLに溶解させ、この溶液に、2.3mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液5.8mLを加え、室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン・塩酸塩1.80gを得る。

融点: 116-117°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2690, 1475, 1115, 704

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.69(6H, s), 2.96(2H, t,  $J=7$ Hz), 3.21(2H, t,  $J=6$ Hz), 3.71(2H, t,  $J=7$ Hz), 3.78(2H, t,  $J=6$ Hz), 7.28(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.40(1H, d,  $J=5$ Hz), 7.73(1H, d,  $J=5$ Hz), 7.76(1H, s), 7.90(1H, d,  $J=8$ Hz), 10.8(1H, brs)

実施例 17 ~ 18

- 5 実施例 16 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 17: N, N-ジメチル-N-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン・塩酸塩

融点: 105-107°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2686, 1464, 1112

10 NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.69(6H, s), 3.02(2H, t,  $J=7$ Hz), 3.22(2H, t,  $J=5$ Hz), 3.76(2H, t,  $J=7$ Hz), 3.78(2H, t,  $J=5$ Hz), 7.3-7.6(3H, m), 7.7-8.0(4H, m), 10.4(1H, brs)

No. 18: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N, N-ジイソプロピルアミン・塩酸塩

融点: 78-79°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3504, 2943, 1118

15 NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.21(6H, d,  $J=7$ Hz), 1.25(6H, d,  $J=7$ Hz), 2.96(2H, t,  $J=7$ Hz), 3.1-3.9(8H, m), 7.26(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.39(1H, d,  $J=5$ Hz), 7.73(1H, d,  $J=5$ Hz), 7.76(1H, s), 7.91(1H, d,  $J=8$ Hz), 9.6(1H, brs)

実施例 19

2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル メタンスルホネート 1.89g  
20 をN, N-ジメチルホルムアミド 10mL に溶解させ、この溶液にN-ベンジル-N-メチルアミン 0.99g および炭酸カリウム 1.74g を加え、80°C で3時間攪拌する。次いで、反応混合物を水および酢酸エチルの混合液中に導入し、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム: メタノール = 10:1)で精製すれば、油状のN-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-ベンジル-N-メチルアミン 2.03g を得る。  
25

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2941, 2862, 1678, 1113, 700

30 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.24(3H, s), 2.61(2H, t,  $J=6$ Hz), 3.00(2H, t,  $J=7$ Hz), 3.53(2H, s), 3.66(2H, t,  $J=6$ Hz), 3.69(2H, t,  $J=7$ Hz), 7.1-7.5(8H, m), 7.65(1H, s), 7.77(1H, d,  $J=8$ Hz)

## 実施例 2 0

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-ベンジル-N-メチル  
アミン2.03gを酢酸エチル20mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.65gを含む酢酸  
エチル10mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗  
5 浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-  
N-ベンジル-N-メチルアミン・シュウ酸塩1.98gを得る。

融点:136-137°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3446, 1404, 1118

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.49(3H, s), 2.8-3.1(4H, m), 3.6-3.8(4H, m), 4.02(2H, s), 5.0  
10 (2H, brs), 7.2-8.0(10H, m)

## 実施例 2 1

2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル メタンスルホネート  
1.00gをN,N-ジメチルホルムアミド3mLに溶解させ、この溶液にジエチルアミン2.  
54gを加え、封管中100°Cで2時間攪拌する。冷却後、反応混合物を水および酢酸エ  
15 チルの混合液中に導入し、2mol/L塩酸でpH1.0に調整した後、水層を分取する。分  
取した水層に酢酸エチルを加え、炭酸ナトリウムでpH9.5に調整した後、有機層を  
分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで  
乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー  
(溶離液;クロロホルム:メタノール=20:1~10:1)で精製すれば、油状のN-{2-[2-  
20 -(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジエチルアミン0.75g  
を得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 1490, 1247, 1112, 1042

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.02(6H, t, J=7Hz), 2.52(4H, q, J=7Hz), 2.64(2H, t, J=6Hz), 2.76  
(2H, t, J=7Hz), 3.52(2H, t, J=6Hz), 3.60(2H, t, J=7Hz), 5.91(2H, s), 6.70(3H, brs)

## 25 実施例 2 2 ~ 2 4

実施例 2 1 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 22: N-{2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジメチル  
ルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2864, 2771, 1490, 1247, 1115, 1041

30 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.26(6H, s), 2.49(2H, t, J=6Hz), 2.81(2H, t, J=7Hz), 3.53(2H, t,

J=6Hz), 3.61 (2H, t, J=7Hz), 5.91 (2H, s), 6.71 (3H, s)

No. 23: N, N-ジメチル-N-{2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン

No. 24: N, N-ジエチル-N-{2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン

## 実施例 25

N-{2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル}-N, N-ジエチルアミン0.75gを酢酸エチル3.8mLに溶解させ、この溶液に2.3mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液1.6mLを加え、室温で1時間、さらに5°Cで1時間攪拌する。析出晶を  
10 濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N-{2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル}-N, N-ジエチルアミン・塩酸塩0.67gを得る。

融点: 83-84°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3434, 1490, 1248

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.16 (6H, t, J=7Hz), 2.74 (2H, t, J=7Hz), 3.0-3.3 (6H, m), 3.5-  
15 3.8 (4H, m), 5.95 (2H, s) 6.7-6.9 (3H, m), 10.5 (1H, brs)

## 実施例 26 ~ 27

実施例 25 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 26: N, N-ジメチル-N-{2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン・塩酸塩

20 融点: 170-172°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3406, 1118, 758

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.67 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.8-3.4 (4H, m), 3.6-4.1 (4H, m), 7.0-  
8.0 (9H, m), 12.4 (1H, brs)

No. 27: N, N-ジエチル-N-{2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン・塩酸塩

25

融点: 131-138°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2651, 1450, 1114, 758

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.23 (6H, t, J=7Hz), 2.7-3.4 (8H, m), 3.6-4.2 (4H, m), 7.0-8.0 (9  
H, m), 11.9 (1H, brs)

## 30 実施例 28

N-{2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジメチルアミン0.66gを酢酸エチル2mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.25gの酢酸エチル2mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。反応混合物にジイソプロピルエーテル10mLを加え希釈する。析出晶を濾取しジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥すれば、N-{2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジメチルアミン・シュウ酸塩0.76gを得る。

融点:109-112°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 1490, 1248

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.69(6H, s), 2.75(2H, t, J=4Hz), 3.16(2H, t, J=6Hz), 3.5-3.7(4H, m), 5.96(2H, s), 6.6-6.8(3H, m), 7.4(2H, brs)

#### 実施例 29

(1) 2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸1.00gを塩化メチレン10mLに溶解させ、次いでこの溶液を5°Cに冷却し、オキサリルクロリド0.55gとN,N-ジメチルホルムアミドを0.1mL加え、室温で30分攪拌する。次いで5°Cに冷却し、ジエチルアミン0.68gを加え室温で2時間攪拌する。この反応混合物に水を加え、2mol/L塩酸でpH1.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、油状のN,N-ジエチル-2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド1.24gを得る。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.10(6H, t, J=7Hz), 3.0-3.6(6H, m), 3.81(2H, t, J=7Hz), 4.14(2H, s), 7.24(1H, d, J=5Hz), 7.37(1H, d, J=5Hz), 7.51(1H, d, J=10Hz), 7.69(1H, d, J=7Hz)  
同様にして以下の化合物を得る。

・N,N-ジメチル-2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)アセトアミド

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.83(3H, s), 2.88(3H, s), 3.22(2H, t, J=7Hz), 3.92(2H, t, J=7Hz), 4.15(2H, s), 7.2-7.5(4H, m), 7.71(1H, dd, J=2, 7Hz)

(2) N,N-ジエチル-2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド1.24gをテトラヒドロフラン20mLに溶解させ、この溶液を5°Cに冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の1mol/Lテトラヒドロフラン溶液7.86mLを滴下する。次いで、室温で2時間攪拌した後、2mol/L塩酸4.00mLを滴下し、30分間還流する。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、5mol/L水酸化ナトリ

ウム水溶液でpH13に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1~10:1)で精製すれば、油状のN,N-ジエチル-N-{2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン0.90gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 2870, 1458, 1256, 1114

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.00(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.55(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.67(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.02(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

### 10 実施例 3 0

実施例 2 9 (2) と同様にして以下の化合物を得る。

No. 30: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2863, 1459, 1117, 794

15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.25(6H, s), 2.56(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.20(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.57(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.84(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.0-7.6(4H, m), 7.78(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

### 実施例 3 1

N,N-ジエチル-N-{2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン0.90gを酢酸エチル2.5mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.27gを含む酢酸エチル2mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。反応混合物にジイソプロピルエーテル10mLを加え希釈する。析出晶を濾取しジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥すれば、N,N-ジエチル-N-{2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン・シュウ酸塩0.83gを得る。

融点: 54-62°C

25 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3446, 1457, 720

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.08(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.8-3.3(8H, m), 3.5-3.9(4H, m), 7.39(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 8.2(2H, brs)

### 実施例 3 2

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン0.49gを酢酸エチル2.5mLに溶解させ、この溶液に3.5mol/L乾燥塩化水素-酢酸エ

チル溶液0.73mLを加え、室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン・塩酸塩0.44gを得る。

融点:130-132°C

5 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2471, 1477, 1123, 713

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.68(6H, s), 3.0-3.6(4H, m), 3.6-4.0(4H, m), 7.2-7.6(3H, m), 7.7-7.9(2H, m), 10.4(1H, brs)

### 実施例 3 3

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン  
10 6.00gをテトラヒドロフラン30mLに溶解させ、この溶液を-60°Cに冷却し、n-ブチルリチウムの1.57mol/Lヘキサン溶液10.6mLを滴下する。同温で1時間攪拌した後、過剰の乾燥炭酸ガスを導入し、室温に昇温し30分間攪拌する。反応混合物に水を加え、2mol/L塩酸でpH7に調整した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を逆層カラムクロマトグラフィー(溶離液;水:メタノール=7:3)で精製し、酢酸  
15 エチルで濾取すれば結晶性の5-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸3.66gを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3421, 1616, 1333, 1102

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.13(6H, t, J=7Hz), 2.6-3.3(4H, m), 2.96(4H, q, J=7Hz), 3.5-4.0(4H, m), 7.18(1H, d, J=7Hz), 7.55(1H, s), 7.67(1H, d, J=7Hz), 7.71(1H, s), 9.8(1H, brs)

### 20 実施例 3 4

5-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸1.90gをエタノール20mLに溶解させ、この溶液に1.38mol/L乾燥塩化水素-エタノール溶液5.6mLを加え、室温で2時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチル20mLを加え希釈する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、5-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸・塩酸塩  
25 1.51gを得る。

融点:148-150°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2949, 1706, 1141, 898, 815

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.13(6H, t, J=7Hz), 2.8-3.3(8H, m), 3.6-3.9(4H, m), 7.43(1H, d, J=8Hz), 7.89(1H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, s), 10.6(1H, brs), 13.4(1H, brs)

30

## 実施例 3 5

- 5- $\{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル\}$ ベンゾ**[b]**チオフェン-2-カルボン酸2.18gをテトラヒドロフラン30mLに溶解させ、この溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール1.98gを加え、室温で1時間攪拌する。次いで、この反応混合物に25%アンモニア水50mLを加え、室温で1時間攪拌する。この反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分取し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール~クロロホルム:メタノール:アンモニア水=5:1~100:10:1)で精製すれば、無色結晶の5- $\{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル\}$ ベンゾ**[b]**チオフェン-2-カルボキサミド2.00gを得る。

融点:82-84℃

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3362, 1646, 1608, 1112, 894, 810

- NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.00(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.56(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.65(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.99(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.2(2H, brs), 7.31(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.74(1H, s), 7.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

## 実施例 3 6

- 2-(1-ナフチル)-1-エタノール0.70gをトルエン1mLと50% (W/V) 水酸化ナトリウム水溶液3.5mLに懸濁させ、この懸濁液に、N-(2-クロロエチル)-N,N-ジエチルアミン・塩酸塩1.00gおよび硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウム0.14gを加え、2.5時間還流する。反応混合物に水およびトルエンを加え、有機層を分取する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=10:1)で精製すれば、油状のN,N-ジエチル-N- $\{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル\}$ アミン1.06gを得る。

- IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 2871, 1114, 797

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.02(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.56(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.66(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.45(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.79(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.4-7.6(4H, m), 7.7-7.9(2H, m), 8.0-8.1(1H, m)

## 実施例 3 7 ~ 4 8

- 実施例 1 と同様にして以下の化合物を得る。



No. 37: N, N-ジエチル-N-{2-[2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 2869, 1469, 1245, 1082

5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.01 (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.55 (4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.65 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.88 (3H, s), 7.25 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, s), 7.59 (1H, s)

No. 38: N-{2-[2-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-N, N-ジメチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2863, 1464, 1116

10 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.25 (6H, s), 2.49 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.80 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

No. 39: N, N-ジメチル-N-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2942, 1116, 777

15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.26 (6H, s), 2.51 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.39 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.79 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.3-7.5 (4H, m), 7.7-7.9 (2H, m), 8.0-8.2 (1H, m)

No. 40: N, N-ジメチル-N-{2-[2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1467, 1114, 1045

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.25 (6H, s), 2.50 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.87 (3H, s), 7.20 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.59 (1H, s)

No. 41: N, N-ジメチル-N-{2-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1265, 1118

25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.25 (6H, s), 2.50 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 7.0-7.4 (3H, m), 7.5-7.8 (3H, m)

No. 42: N-{2-[2-(4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-N, N-ジメチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2939, 2862, 1116

30 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.26 (6H, s), 2.50 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.17 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

No. 43: N-{2-[2-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)エトキシ]エチル}-N, N-ジメチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2864, 1445, 1117

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.25(6H, s), 2.49(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.05(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.0-7.7(4H, m)

No. 44: N-{2-[2-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-N, N-ジメチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2862, 1436, 1116

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.25(6H, s), 2.50(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.14(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.58(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.64(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.24(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.71(1H, s), 7.86(1H, s)

No. 45: N, N-ジエチル-N-{2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)エトキシ]エチル}アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2967, 1470, 1236, 1114

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.99(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.53(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.62(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.19(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.76(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.09(1H, t,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.62(1H, dd,  $J=5, 9\text{Hz}$ )

No. 46: N-{2-[2-(5, 7-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-N, N-ジエチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 1404, 1115, 1092

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.98(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.53(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.63(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.08(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.33(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.48(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

No. 47: N, N-ジエチル-N-{2-[2-(5-メトキシベンゾ[b]フラン-6-イル)エトキシ]エチル}アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2967, 1465, 1206, 1112

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.02(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.57(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.66(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.99(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.67(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.86(3H, s), 6.6-6.8(1H, m), 6.99(1H, s), 7.33(1H, s), 7.5-7.7(1H, m)

No. 48: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-メチルエトキシ)エチル]-N, N-ジ

## エチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 2930, 1090

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.98(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.15(3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.52(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.60(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.88(2H, dd,  $J=6, 14\text{Hz}$ ), 3.4-3.8(1H, m), 3.56(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

## 実施例 4 9

N,N-ジエチル-N-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン1.06gを酢酸エチル2.5mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.35gを含む酢酸エチル3.0mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N,N-ジエチル-N-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン・シュウ酸塩1.01gを得る。

融点: 88-92°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3418, 1403, 1113, 720

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.10(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.02(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.16(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.33(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.72(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.4(2H, brs), 7.4-7.6(4H, m), 7.8-8.0(2H, m), 8.0-8.2(1H, m)

## 実施例 5 0 ~ 5 1

実施例 4 9 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 50: N,N-ジエチル-N-{2-[2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン・シュウ酸塩

融点: 80-83°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 2940, 1468, 1245, 1112, 720

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.10(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.9-3.2(8H, m), 3.6-3.8(4H, m), 3.86(3H, s), 6.9(2H, brs), 7.29(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.58(1H, s), 7.66(1H, s)

No. 51: N-{2-[2-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジメチルアミン・シュウ酸塩

融点: 118-121°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3434, 1464, 1116

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 2.67(6H, s), 3.09(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.16(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.74(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.80(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.1(2H, brs), 7.11(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.31(1H, dd,  $J=$

4, 7Hz), 7.53(1H, d, J=6Hz), 7.86(1H, d, J=6Hz)

#### 実施例 5 2

N,N-ジメチル-N-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン0.87gを酢酸エチル4.4mLに溶解させ、この溶液に3.5mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液1.3  
5 mLを加え、室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N,N-ジメチル-N-{2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン・塩酸塩0.77gを得る。

融点:183-184°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:2628, 1478, 1401, 1128

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.59(3H, s), 2.64(3H, s), 2.9-3.3(2H, m), 3.35(2H, t, J=6Hz), 3.7-4.0(4H, m), 7.3-8.2(7H, m), 12.5(1H, brs)

#### 実施例 5 3 ~ 6 1

実施例 5 2 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 53:N,N-ジメチル-N-{2-[2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン・塩酸塩  
15

融点:128-132°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:2964, 1470, 1119

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.71(6H, s), 2.99(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.3(2H, m), 3.73(2H, t, J=7Hz), 3.8-4.1(2H, m), 3.89(3H, s), 7.22(2H, s), 7.30(1H, s), 7.57(1H, s), 12.2(1  
20 H, brs)

No. 54:N,N-ジメチル-N-{2-[2-(6-メトキシ-2-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン・塩酸塩

融点:125-128°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3314, 1114, 1024

25 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.64(6H, s), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.0-3.2(2H, m), 3.79(2H, t, J=7Hz), 3.8-4.0(2H, m), 3.92(3H, s), 7.0-7.4(3H, m), 7.5-7.8(3H, m), 12.6(1H, brs)

No. 55:N-{2-[2-(4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジメチルアミン・塩酸塩

融点:92-95°C

30 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3418, 1471, 1417

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.71(3H, s), 2.76(3H, s), 3.16(2H, t, J=6Hz), 3.2-3.4(2H, m), 3.78(2H, t, J=6Hz), 3.8-4.1(2H, m), 7.24(1H, d, J=8Hz), 7.50(2H, s), 7.71(1H, d, J=8Hz), 12.6(1H, brs)

No. 56: N-{2-[2-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジメチルアミン・塩酸塩

融点: 67-69°C

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1117, 910, 704

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.68(3H, s), 2.74(3H, s), 2.8-3.3(4H, m), 3.76(2H, t, J=6Hz), 3.8-4.0(2H, m), 7.0-7.7(4H, m), 12.6(1H, brs)

10 No. 57: N-{2-[2-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジメチルアミン・塩酸塩

融点: 105-108°C

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2606, 1434, 1110

15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.71(3H, s), 2.76(3H, s), 3.0-3.4(4H, m), 3.79(2H, t, J=7Hz), 3.8-4.0(2H, m), 7.0-7.6(2H, m), 7.72(1H, s), 7.87(1H, s), 12.6(1H, brs)

No. 58: N,N-ジエチル-N-{2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)エトキシ]エチル}アミン・塩酸塩

融点: 71-73.5°C

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3422, 2650, 1469, 1234, 1114

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.24(6H, t, J=7Hz), 2.9-3.2(8H, m), 3.85(4H, t, J=6Hz), 7.11(1H, t, J=8Hz), 7.30(1H, d, J=5Hz), 7.40(1H, d, J=5Hz), 7.65(1H, dd, J=5, 8Hz), 12.0(1H, brs)

No. 59: N-{2-[2-(5,7-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジエチルアミン・塩酸塩

融点: 98-100°C

25 IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3422, 2937, 2654, 1404, 1112

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.29(6H, t, J=7Hz), 2.9-3.1(8H, m), 3.74(2H, t, J=6Hz), 3.92(2H, t, J=5Hz), 7.28(1H, d, J=2Hz), 7.36(1H, d, J=2Hz), 7.51(1H, d, J=5Hz), 12.1(1H, brs)

No. 60: N,N-ジエチル-N-{2-[2-(5-メトキシベンゾ[b]フラン-6-イル)エトキシ]エチル}アミン・塩酸塩

30 融点: 90-92°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2939, 2659, 1470, 1108

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.28(6H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.8-3.3(8H, m), 3.71(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.8-4.0(2H, m), 3.87(3H, s), 6.6-6.8(1H, m), 7.01(1H, s), 7.27(1H, s), 7.59(1H, dd,  $J=2, 7\text{Hz}$ )

- 5 No. 61: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-メチルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン・塩酸塩

融点: 84.5-87°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3419, 2972, 2648, 1104

- 10 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.0-1.4(6H, m), 1.23(3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.8-2.9(2H, m), 2.87(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.0-3.1(4H, m), 3.6-4.1(3H, m), 7.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.45(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.62(1H, s), 7.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12.0(1H, brs)

#### 実施例 6 2

- 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル メタンスルホネート 0.80g を N,N-ジメチルホルムアミド 8mL に溶解させ、この溶液にジプロピルアミン 0.73mL および炭酸カリウム 0.74g を加え、80°C で 3 時間攪拌する。次いで、反応混合物を水および酢酸エチルの混合液中に導入し、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム: メタノール = 10:1)で精製すれば、油状の N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジプロピルアミン 0.60g を得る。
- 20

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2965, 1459, 1114, 700

- NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.85(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.43(4H, sext,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.41(4H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.64(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.00(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.53(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.66(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

- 25 実施例 6 3 ~ 6 6

実施例 6 2 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 63: 2-{[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2863, 1113, 1044

- 30 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.29(3H, s), 2.55(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.63(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.95(1H, brs),

2. 99 (2H, t, J=7Hz), 3. 53 (2H, t, J=6Hz), 3. 55 (2H, t, J=5Hz), 3. 61 (2H, t, J=7Hz), 7. 20 (1H, d, J=8Hz), 7. 26 (1H, d, J=5Hz), 7. 40 (1H, d, J=5Hz), 7. 65 (1H, s), 7. 78 (1H, d, J=8Hz)

No. 64: 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-メチルエチル](メチル)アミノ]-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3423, 2943, 2863, 1109

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0. 95 (3H, d, J=7Hz), 2. 26 (3H, s), 2. 61 (2H, t, J=5Hz), 2. 7-3. 0 (1H, m), 3. 00 (2H, t, J=7Hz), 3. 33 (2H, t, J=5Hz), 3. 50 (2H, t, J=5Hz), 3. 68 (2H, t, J=7Hz), 7. 21 (1H, d, J=8Hz), 7. 28 (1H, d, J=5Hz), 7. 42 (1H, d, J=5Hz), 7. 67 (1H, s), 7. 79 (1H, d, J=8Hz)

No. 65: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-メチル-N-(2-プロピニル)アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 2861, 1113, 1050, 755, 703

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2. 21 (1H, t, J=2Hz), 2. 34 (3H, s), 2. 66 (2H, t, J=6Hz), 3. 01 (2H, t, J=7Hz), 3. 39 (2H, d, J=2Hz), 3. 56 (2H, t, J=6Hz), 3. 71 (2H, t, J=7Hz), 7. 21 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 7. 29 (1H, d, J=5Hz), 7. 42 (1H, d, J=5Hz), 7. 66 (1H, d, J=1Hz), 7. 78 (1H, d, J=8Hz)

No. 66: 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3394, 2866, 1670, 1108, 1050, 756, 703

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2. 6 (2H, brs), 2. 70 (4H, t, J=5Hz), 2. 76 (2H, t, J=6Hz), 3. 01 (2H, t, J=7Hz), 3. 51 (2H, t, J=6Hz), 3. 57 (4H, t, J=5Hz), 3. 73 (2H, t, J=7Hz), 7. 22 (1H, d, J=8Hz), 7. 29 (1H, d, J=5Hz), 7. 42 (1H, d, J=5Hz), 7. 67 (1H, s), 7. 79 (1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 6 7

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジプロピルアミン0. 60gを酢酸エチル1mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0. 18gを含む酢酸エチル2mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すればN-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジプロピルアミン・シュウ酸塩0. 56gを得る。

融点: 93-98°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 2631, 1637, 1114, 720

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.84(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.4-1.9(4H, m), 2.95(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.98(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.2-3.4(2H, m), 3.6-4.0(4H, m), 4.4(2H, brs), 7.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.63(1H, s), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

## 5 実施例 68 ~ 69

実施例 67 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 68: 2-{{2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル}(メチル)アミノ}-1-エタノール・シュウ酸塩

融点: 77-81°C

10 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3394, 2867, 1113, 720

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 2.88(3H, s), 2.8-3.7(6H, m), 3.4-4.0(6H, m), 5.13(2H, brs), 7.26(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.76(1H, s), 7.91(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

No. 69: 2-{{2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-メチルエチル}(メチル)アミノ}-1-エタノール・シュウ酸塩

15 融点: 72-74°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3398, 1106, 720

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.16(3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.64(3H, s), 2.8-3.3(5H, m), 3.4-3.9(6H, m), 7.26(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

20

## 実施例 70

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-メチル-N-(2-プロピニル)アミン0.58gを酢酸エチル2.9mLに溶解させ、この溶液に3.5mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液0.97mLを加え、室温で1時間、さらに5°Cで1時間攪拌する。

25 反応混合物にジイソプロピルエーテル10mLを加え希釈する。析出晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-メチル-N-(2-プロピニル)アミン・塩酸塩0.35gを得る。

融点: 101-102°C

30 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3173, 2409, 1132, 714



NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.50 (1H, t, J=2Hz), 2.73 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=7Hz), 3.2-3.5 (2H, m), 3.71 (2H, t, J=7Hz), 3.7-3.9 (2H, m), 4.03 (2H, d, J=2Hz), 7.28 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=5Hz), 7.72 (1H, d, J=5Hz), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8Hz), 11.4 (1H, brs)

#### 実施例 7 1

5 実施例 7 0 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 71: 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-エタノール・塩酸塩

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3284, 2876, 1115, 705

10 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.7 (2H, brs), 2.9-3.5 (8H, m), 3.7-4.0 (8H, m), 4.7 (1H, brs), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.27 (1H, d, J=5Hz), 7.45 (1H, d, J=5Hz), 7.63 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 7 2

5-[[2-(3-クロロプロピルオキシ)エチル]ベンゾ[b]チオフェン] 0.80g を N,N-ジメチルホルムアミド 6mL に溶解させ、この溶液に、2-(メチルアミノ)エタノール 0.5  
15 1mL および炭酸カリウム 0.87g を加え、80°C で 3 時間攪拌する。次いで、反応混合物を水および酢酸エチルの混合液中に導入し、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム: メタノール=10:1)で精製すれば、油状の 2-[[3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル  
20 エトキシ)プロピル](メチル)アミノ]-1-エタノール 0.59g を得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 2945, 2859, 1111

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.72 (2H, qn, J=7Hz), 2.21 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=7Hz), 2.47 (2H, t, J=6Hz), 2.99 (2H, t, J=7Hz), 3.49 (2H, t, J=6Hz), 3.60 (2H, t, J=7Hz), 3.67 (2H, t, J=7Hz), 7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.67 (1H, s),  
25 7.79 (1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 7 3 ~ 7 5

実施例 7 2 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 73: 2-[[5-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)ペンチル](メチル)アミノ]-1-エタノール

30 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2938, 2860, 1112

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.3-1.7(6H, m), 2.22(3H, s), 2.38(2H, t, J=6Hz), 2.50(2H, t, J=5Hz), 2.82(1H, s), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.44(2H, t, J=6Hz), 3.57(2H, t, J=5Hz), 3.67(2H, t, J=7Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

- 5 No. 74: 2-(メチル{2-[2-(6-キノキサリニル)エトキシ]エチル}アミノ)-1-エタノール

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3405, 2866, 1113, 1027

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.30(3H, s), 2.57(2H, t, J=6Hz), 2.64(2H, t, J=6Hz), 3.14(2H, t, J=7Hz), 3.57(4H, t, J=6Hz), 3.80(2H, t, J=7Hz), 7.69(1H, d, J=9Hz), 7.99(1H, s),

- 10 8.04(1H, d, J=9Hz), 8.81(2H, s)

No. 75: 2-[[2-[2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エトキシ]エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3180, 1458, 1113, 1041

- 15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.30(3H, s), 2.59(2H, t, J=6Hz), 2.66(2H, t, J=6Hz), 2.97(2H, t, J=6Hz), 3.3-3.8(6H, m), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.51(1H, s), 7.55(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, s)

#### 実施例 7 6

2-[[3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)プロピル](メチル)アミノ]-1-エタノール 0.59g を酢酸エチル 2mL に溶解させ、この溶液にシュウ酸 0.18g を含む酢酸エチル 2mL 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物にジイソプロピルエーテル 5mL を加え希釈する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば 2-[[3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)プロピル](メチル)アミノ]-1-エタノール・シュウ酸塩 0.59g を得る。

融点: 83-85°C

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3368, 2866, 1109, 720

- 25 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 1.8-2.0(2H, m), 2.70(3H, s), 2.92(2H, t, J=7Hz), 3.00(2H, t, J=6Hz), 3.05(2H, t, J=6Hz), 3.46(2H, t, J=6Hz), 3.6-3.8(4H, m), 5.5(2H, brs), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=5Hz), 7.72(1H, d, J=5Hz), 7.75(1H, s), 7.90(1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 7 7

- 30 実施例 7 6 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 77: 2-[[5-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)ペンチル](メチル)アミノ]-1-エタノール・シュウ酸塩

融点: 78.5-80.5°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2937, 2861, 1116, 705

- 5 NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.2-1.6 (6H, m), 2.72 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.99 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.08 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.62 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 7 8

- 10 2-(メチル{2-[2-(6-キノキサリニル)エトキシ]エチル}アミノ)-1-エタノール 0.23gをエタノール3mLに溶解させ、この溶液に3.8mol/L乾燥塩化水素-エタノール溶液0.8mLを加え、室温で1時間攪拌する。減圧下に溶媒を留去すれば、油状の2-(メチル{2-[2-(6-キノキサリニル)エトキシ]エチル}アミノ)-1-エタノール・三塩酸塩0.67gを得る。

- 15 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3384, 1522, 1113, 1042

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.6-4.2 (12H, m), 2.77 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.96 (2H, s), 10.5 (1H, brs)

#### 実施例 7 9

実施例 7 0 と同様にして以下の化合物を得る。

- 20 No. 79: 2-[[2-[2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エトキシ]エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール・三塩酸塩

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3347, 1449, 1376, 1112

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.2-4.2 (12H, m), 2.75 (3H, s), 7.50 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 9.0 (1H, brs), 9.62 (1H, s), 10.3 (1H, brs)

- 25 実施例 8 0

2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-メチルエチル メタンスルフォネート1.00gをN,N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解させ、この溶液にジエチルアミン3.3mLを加え、封管中100°Cで15時間攪拌する。冷却後、反応混合物を水および酢酸エチルの混合液中に導入し、6mol/L塩酸でpH2.0に調整した後、水層を分取

- 30 する。水層に酢酸エチルを加え、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH9.5に調整し

た後、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=20:1~10:1)で精製すれば、油状のN-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-メチルエチル]-N,

5 N-ジエチルアミン0.63gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2967, 2867, 1111

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.00(3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.01(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.51(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.8-  
2.9(2H, m), 2.99(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.34(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.50(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.69(2H,  
10 t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.68(1H,  
s), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 8 1

5-[2-(3-クロロプロピルオキシ)エチル]ベンゾ[b]チオフェン0.80gをN,N-ジメチルホルムアミド6mLに溶解させ、この溶液にジエチルアミン3.2mLを加え、封管中100℃で10時間攪拌する。冷却後、反応混合物を水および酢酸エチルの混合液中に導入し、6mol/L塩酸でpH1.0に調整した後、水層を分取する。分取した水層に酢酸エチルを加え、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH10.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=10:1~4:1)で精製すれば、油状のN-[3-  
20 -(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)プロピル]-N,N-ジエチルアミン 0.48gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2967, 2864, 2800, 1112

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.99(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.70(2H, qn,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.49(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.9  
9(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.48(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.67(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28  
25 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 8 2

実施例 8 1と同様にして以下の化合物を得る。

No. 82: N-[5-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)ペンチル]-N,N-ジエチルアミン

30 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2967, 2935, 2860, 1113

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.01(6H, t, J=7Hz), 1.3-1.7(6H, m), 2.43(2H, q, J=7Hz), 2.51(2H, q, J=7Hz), 2.99(2H, t, J=7Hz), 3.45(2H, t, J=6Hz), 3.67(2H, t, J=7Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.41(1H, d, J=5Hz), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 8 3

- 5 N-[3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)プロピル]-N,N-ジエチルアミン0.46gを酢酸エチル2mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.15gを含む酢酸エチル2.5mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すればN-[3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)プロピル]-N,N-ジエチルアミン・シュウ酸塩0.47gを得る。

- 10 融点: 87.5-89°C

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2938, 2648, 1112, 706

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 1.10(6H, t, J=7Hz), 1.7-2.0(2H, m), 2.93(2H, t, J=7Hz), 3.01(4H, q, J=7Hz), 3.46(2H, t, J=7Hz), 3.65(2H, t, J=7Hz), 4.6(2H, brs), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=5Hz), 7.73(1H, d, J=5Hz), 7.73(1H, s), 7.91(1H, d, J=8Hz)

#### 15 実施例 8 4

N-[5-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)ペンチル]-N,N-ジエチルアミン0.62gを酢酸エチル3.0mLに溶解させ、この溶液を3.6mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液1.1mLを加え、室温で1時間攪拌する。反応混合物にジイソプロピルエーテル5mLを加え希釈し、室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで  
20 洗浄した後、乾燥すれば、N-[5-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)ペンチル]-N,N-ジエチルアミン・塩酸塩0.55gを得る。

融点: 138.5-140 °C

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2933, 2594, 2503, 1104

- 25 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 1.18(6H, t, J=7Hz), 1.3-1.6(6H, m), 2.9-3.1(8H, m), 3.40(2H, t, J=7Hz), 3.63(2H, t, J=7Hz), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=5Hz), 7.72(1H, d, J=5Hz), 7.72(1H, s), 7.90(1H, d, J=8Hz), 10.2(1H, brs)

#### 実施例 8 5

- (1) 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)酢酸1.20gを塩化メチレン10mLに溶解させ、この溶液を5°Cに冷却し、オキサリルクロリド0.49mLとN,N-ジメチルホルムアミドを0.1mL加え、室温で1.5時間攪拌する。次いで5°Cに冷却し、ジエ  
30

チルアミン2.6mLを加え室温で2時間攪拌する。この反応混合物に水を加え、2mol/L塩酸でpH1.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、油状の2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)-N,N-ジエチルアセトアミド1.36gを得る。

5 同様にして以下の化合物を得る。

・ N-ベンジル-2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]-N-メチルアセトアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.80(1.5H, s), 2.87(1.5H, s), 3.08(2H, t, J=7Hz), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.21(2H, s), 4.40(1H, s), 4.55(1H, s), 7.0-7.8(9H, m)

10 ・ 2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド

・ 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)-N,N-ジエチルアセトアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.07(6H, t, J=7Hz), 3.0-3.6(6H, m), 3.85(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 7.2-7.4(2H, m), 7.46(2H, s), 7.75(1H, dd, J=2, 6Hz)

15 ・ 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルエトキシ)-N,N-ジエチルアセトアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.09(6H, t, J=7Hz), 3.0-3.6(6H, m), 3.81(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 7.1-7.3(2H, m), 7.38(1H, d, J=5Hz), 7.73(1H, s), 7.73(1H, d, J=8Hz)

・ 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-N-エチル-N-メチルアセトアミド

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.07(3H, t, J=7Hz), 2.82(1.5H, s), 2.88(1.5H, s), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.6(2H, m), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

・ 2-(3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルプロポキシ)-N,N-ジエチルアセトアミド

25 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.9-1.5(6H, m), 1.8-2.2(2H, m), 2.6-3.0(2H, m), 3.1-3.8(2H, m), 3.52(4H, q, J=6Hz), 4.13(2H, s), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.63(1H, s), 7.78(1H, d, J=8Hz)

・ 2-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-6-イル)エトキシ]-N,N-ジエチルアセトアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.13(6H, t, J=7Hz), 2.83(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.6(4H, m), 3.70(4H, t, J=7Hz), 4.12(2H, s), 4.23(4H, s), 6.6-6.9(3H, m)

30 ・ 2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)エトキシ]-N,N-ジエチルアセトアミド

ド

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.12(6H, t, J=7Hz), 2.04(2H, qn, J=7Hz), 2.7-3.0(6H, m), 3.1-3.5(4H, m), 3.73(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, s), 7.13(1H, d, J=8Hz)

- 5 • 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.80(3H, s), 2.89(3H, s), 3.29(2H, t, J=7Hz), 3.85(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 7.1-7.4(2H, m), 7.46(2H, s), 7.7-7.9(1H, m)

- N<sup>1</sup>-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N<sup>1</sup>-メチル-2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)アセトアミド

- 10 IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3504, 2940, 2861, 2821, 2770, 1651, 1104, 703

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.17(3H, s), 2.2-2.6(2H, m), 2.23(6H, s), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.6(2H, m), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.14(2H, s), 7.21(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.26(1H, d, J=5Hz), 7.41(1H, d, J=5Hz), 7.67(1H, s), 7.78(1H, d, J=8Hz)

- N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)エトキシ]アセトアミド

- 15

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3396, 2930, 1638, 1106

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.30(1H, t, J=7Hz), 2.81(3H, s), 2.95(3H, s), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.2-4.0(4H, m), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.0-4.4(2H, m), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, s)

- 20 (2) 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)-N,N-ジエチルアセトアミド

1.36gをテトラヒドロフラン14mLに溶解させ、この溶液を5℃に冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の1mol/Lテトラヒドロフラン溶液14mLを滴下する。次いで、室温で一夜攪拌した後、6mol/L塩酸5.00mLを滴下し、30分間還流する。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH9に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=10:1)で精製すれば、油状のN-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン1.10gを得る。

- 30 IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 2968, 1458, 1116, 794

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.01 (6H, t, J=7Hz), 2.55 (4H, q, J=7Hz), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 3.18 (2H, t, J=7Hz), 3.56 (2H, t, J=6Hz), 3.83 (2H, t, J=7Hz), 7.0-7.6 (4H, m), 7.68 (1H, d, J=1, 7Hz)

実施例 86 ~ 96

- 5 実施例 85 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 86: N-ベンジル-N-{2-[2-(6-フルオロベンゾ [b] チオフェン-5-イル) エトキシ] エチル}-N-メチルアミン

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 2929, 1458, 1257, 1116, 747

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.43 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=5Hz), 3.04 (2H, t, J=7Hz), 3.76 (2H, t, J=7Hz), 3.82 (2H, t, J=5Hz), 3.87 (2H, s), 7.21 (2H, d, J=6Hz), 7.34 (5H, s), 7.50 (1H, d, J=10Hz), 7.66 (1H, d, J=7Hz)

No. 87: N-{2-[2-(6-フルオロベンゾ [b] チオフェン-5-イル) エトキシ] エチル}-N, N-ジメチルアミン

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 2942, 2864, 2819, 2771, 1458, 1116

15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.25 (6H, s), 2.50 (2H, t, J=6Hz), 3.04 (2H, t, J=7Hz), 3.57 (2H, t, J=6Hz), 3.71 (2H, t, J=7Hz), 7.24 (1H, d, J=5Hz), 7.36 (1H, d, J=5Hz), 7.51 (1H, d, J=10Hz), 7.67 (1H, d, J=7Hz)

No. 88: N-[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-4-イル) エトキシ] エチル]-N, N-ジエチルアミン

20 IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 2968, 2869, 1114, 759

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.01 (6H, t, J=7Hz), 2.55 (4H, q, J=7Hz), 2.64 (2H, t, J=6Hz), 3.24 (2H, t, J=7Hz), 3.55 (2H, t, J=6Hz), 3.75 (2H, t, J=7Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.45 (2H, s), 7.74 (1H, dd, J=2, 7Hz)

No. 89: N-[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) エトキシ] エチル]-N, N-ジエチルアミン

25 ミン

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 2968, 2868, 1113, 818

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.01 (6H, t, J=7Hz), 2.55 (4H, q, J=7Hz), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 3.01 (2H, t, J=7Hz), 3.54 (2H, t, J=6Hz), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 7.22 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.28 (1H, d, J=5Hz), 7.36 (1H, d, J=5Hz), 7.72 (1H, d, J=1Hz), 7.73 (1H, d, J=8Hz)

30 No. 90: N-[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イル) エトキシ] エチル]-N-エチル-N-メチ



## ルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2969, 2864, 1115, 1052, 702

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.04 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.25 (3H, s), 2.45 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

No. 91: N-[2-(3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルプロピル)エチル]-N,N-ジエチルアミン

No. 92: N-{2-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジエチルアミン

10 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2871, 1509, 1286, 1070

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.02 (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.56 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.64 (4H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.73 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.52 (4H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.23 (4H, s), 6.73 (3H, s)

No. 93: N-{2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジエチルアミン

15 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2966, 1114, 819, 754

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.02 (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.05 (2H, qn,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.57 (4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.65 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.88 (6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

No. 94: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン

20

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2942, 1458, 1116, 760

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.25 (6H, s), 2.49 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.26 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.76 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.0-7.7 (4H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=2, 6\text{Hz}$ )

No. 95:  $\text{N}^1$ -[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]- $\text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -トリメチル-1,2-エタンジアミン

25

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3361, 2941, 2858, 2815, 2758, 1463, 1113, 701

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.22 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.3-2.7 (4H, m), 2.61 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

30 No. 96: 2-(メチル{2-[2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)エトキシ]エ

チル}アミノ)-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3387, 2942, 2864, 1459, 1114, 1043, 754

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.30(3H, s), 2.57(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.64(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.81(3H, s), 3.01(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.4-3.6(4H, m), 3.71(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, s)

#### 実施例 9 7

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン 1.10gを酢酸エチル10mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.39gを含む酢酸エチル10mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン・シュウ酸塩1.14gを得る。

融点: 75-76°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2652, 1399, 1114, 798, 720

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.08(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.99(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.0-3.3(4H, m), 3.6-3.8(2H, m), 3.84(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.2-7.9(5H, m), 8.2(2H, brs)

#### 実施例 9 8 ~ 1 0 3

実施例 9 7 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 98: N-ベンジル-N-{2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-N-メチルアミン・シュウ酸塩

融点: 96-98°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3445, 2938, 2636, 1456, 1118

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 2.50(3H, s), 2.8-3.2(4H, m), 3.5-3.9(4H, m), 4.05(2H, s), 7.36(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.38(5H, s), 7.69(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 9.0(2H, brs)

No. 99: N-{2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジメチルアミン・シュウ酸塩

融点: 120-126°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2679, 1123, 720

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 2.69(6H, s), 2.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.18(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.71(4H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 7.90(1H,

d, J=4Hz), 9.1 (2H, brs)

No. 100: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン・シュウ酸塩

融点: 79-82°C

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 1405, 1112, 720

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.09 (6H, t, J=7Hz), 2.99 (4H, q, J=7Hz), 3.19 (2H, t, J=7Hz), 3.7-3.8 (6H, m), 4.4 (2H, brs), 7.2-7.3 (2H, m), 7.5-7.9 (3H, m)

No. 101: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン・シュウ酸塩

10 融点: 53-58°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2945, 2655, 1634, 1112, 720

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.08 (6H, t, J=7Hz), 2.8-3.3 (8H, m), 3.77 (4H, brt, J=6Hz), 6.1 (2H, brs), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.40 (1H, d, J=5Hz), 7.67 (1H, d, J=5Hz), 7.80 (1H, d, J=8Hz), 7.85 (1H, s)

15 No. 102: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-エチル-N-メチルアミン・シュウ酸塩

融点: 102-104°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2944, 2664, 1635, 1404, 1114, 720

20 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.10 (3H, t, J=7Hz), 2.64 (3H, s), 2.8-3.3 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 7.28 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=5Hz), 7.73 (1H, d, J=5Hz), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8Hz), 9.3 (2H, brs)

No. 103: N-[2-(3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルプロピル)エチル]-N,N-ジエチルアミン・シュウ酸塩

融点: 58-60°C

25 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3446, 2943, 2650, 1114

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.19 (6H, t, J=7Hz), 1.6-2.1 (2H, m), 2.75 (2H, t, J=8Hz), 3.08 (4H, t, J=7Hz), 3.22 (2H, t, J=6Hz), 3.45 (2H, t, J=6Hz), 3.69 (2H, t, J=4Hz), 7.22 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (2H, brs), 7.69 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=5Hz), 7.90 (1H, d, J=8Hz)

30 実施例 104

N-{2-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジエチルアミン0.38gを酢酸エチル1.9mLに溶解させ、この溶液に3.5mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液0.51mLを加え、室温で1時間、さらに5℃で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N-{2-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジエチルアミン・塩酸塩0.29gを得る。

融点:120-123℃

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 2940, 1508, 1286, 1068

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.16(6H, t, J=7Hz), 2.70(2H, t, J=7Hz), 3.0-3.2(6H, m), 3.59(2H, t, J=7Hz), 3.73(2H, t, J=5Hz), 4.19(4H, s), 6.71(3H, s), 10.2(1H, brs)

実施例 105 ~ 107

実施例 103 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 105: N-{2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)エトキシ]エチル}-N,N-ジエチルアミン・塩酸塩

15 融点: 104-105℃

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2935, 2659, 1111, 1034, 818

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.16(6H, t, J=7Hz), 1.8-2.2(2H, m), 2.7-3.9(16H, m), 6.97(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, s), 7.15(1H, d, J=8Hz), 10.4(1H, brs)

No. 106: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン・塩酸塩

20

融点: 165-167℃

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2628, 1413, 1126, 768

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.68(6H, s), 3.0-3.6(4H, m), 3.6-4.0(4H, m), 7.2-7.5(2H, m), 7.61(1H, d, J=6Hz), 7.77(1H, d, J=6Hz), 7.87(1H, d, J=6Hz), 10.5(1H, brs)

25 No. 107: N<sup>1</sup>-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-トリメチル-1,2-エタンジアミン・二塩酸塩

融点: 228-230℃

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3446, 2633, 2468, 1473, 1119, 702

30 NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.79(3H, s), 2.8-4.1(12H, m), 3.38(6H, s), 7.30(1H, dd, J=1, 8 Hz), 7.40(1H, d, J=6Hz), 7.73(1H, d, J=6Hz), 7.77(1H, s), 7.91(1H, d, J=8Hz)

## 実施例 108

- (1) 2-[2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸0.80gを塩化メチレン8mLに溶解させ、この溶液にトリエチルアミン1.38mLとイミダゾール0.22gを加える。5℃に冷却後、塩化チオニル0.24mLと塩化メチレン8mLの混合液を滴下し、同温で1時間攪拌する。反応混合物を-60℃に冷却後、トリエチルアミン0.47mLと2-(メチルアミノ)エタノール0.31mLを加え、同温で1時間、室温で1.5時間攪拌する。この反応混合物に水を加え、6mol/L塩酸でpH1.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、油状のN<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド0.93gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.94(3H, s), 3.04(2H, t, J=7Hz), 3.4-3.6(2H, m), 3.77(4H, t, J=7Hz), 3.88(3H, s), 4.1-4.2(2H, m), 7.21(1H, s), 7.26(1H, s), 7.29(1H, s), 7.60(1H, s)

同様にして以下の化合物を得る。

- 15 • N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド  
IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 1659, 1644, 1456, 1107  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.94(3H, s), 3.07(2H, t, J=7Hz), 3.3-3.9(7H, m), 4.1-4.3(2H, m), 7.1-7.8(4H, m)
- 20 • N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド  
• N<sup>1</sup>-エチル-N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)アセトアミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.09(3H, t, J=7Hz), 3.09(2H, q, J=7Hz), 3.30(2H, t, J=7Hz), 3.46(2H, t, J=7Hz), 3.81(4H, t, J=7Hz), 4.17(2H, s), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.68(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)
- 25 • N<sup>1</sup>-ベンジル-N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)アセトアミド  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.9-3.1(2H, m), 3.3-3.9(6H, m), 4.1-4.3(2H, m), 4.4-4.6(2H, m), 7.1-7.3(7H, m), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.64(1H, s), 7.77(1H, d, J=8Hz)
- 30

・ N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-(3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルプロポキシ)アセトアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.99(2H, qn, J=7Hz), 2.5-3.2(4H, m), 3.06(3H, s), 3.55(2H, t, J=7Hz), 3.5-3.9(2H, m), 4.0-4.4(2H, m), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.4  
5 2(1H, d, J=5Hz), 7.63(1H, s), 7.78(1H, d, J=8Hz)

(2) N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド 0.93g をテトラヒドロフラン 8mL に溶解させ、この溶液を 5°C に冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 6mL を滴下する。次いで、室温で一夜攪拌した後、6mol/L 塩酸 1.5mL を  
10 滴下し、30 分間還流する。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH9.5 に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム: メタノール=10:1~5:1)で精製すれば、油状の 2-[2-[2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン  
15 -5-イル)エトキシ]エチル}(メチル)アミノ]-1-エタノール 0.67g を得る。

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3423, 2940, 2865, 1468, 1045

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.31(3H, s), 2.57(2H, t, J=6Hz), 2.64(2H, t, J=6Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.56(4H, t, J=5Hz), 3.67(2H, t, J=7Hz), 3.88(3H, s), 7.23(2H, s), 7.29(1H, s), 7.60(1H, s)

## 20 実施例 109~113

実施例 108 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 109: 2-[2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}(メチル)アミノ]-1-エタノール

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3422, 2868, 1457, 1113

25 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.29(3H, s), 2.4-2.8(5H, m), 3.02(2H, t, J=7Hz), 3.4-3.9(6H, m), 7.2-7.8(4H, m)

No. 110: 2-(メチル{2-[2-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミノ)-1-エタノール

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3398, 2862, 1113, 1040

30 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.31(3H, s), 2.56(3H, s), 2.57(2H, t, J=6Hz), 2.70(2H, t, J=6H

z), 2.96 (2H, t, J=7Hz), 3.54 (2H, t, J=6Hz), 3.56 (2H, t, J=6Hz), 3.68 (2H, t, J=7Hz), 6.91 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=8Hz)

No. 111: 2-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](エチル)アミノ]-1-エタノール

5 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3409, 2921, 2864, 1112

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.02 (3H, t, J=7Hz), 2.5-2.8 (6H, m), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 3.53 (4H, t, J=6Hz), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 7.27 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8Hz)

No. 112: 2-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](ベンジル)アミノ]-1-エタノール

10

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3448, 2863, 1111, 1051, 700

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.67 (2H, t, J=5Hz), 2.73 (2H, t, J=5Hz), 2.99 (2H, t, J=7Hz), 3.50 (2H, t, J=5Hz), 3.53 (2H, t, J=5Hz), 3.6-3.7 (4H, m), 7.2-7.3 (7H, m), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8Hz)

15 No. 113: 2-[2-(3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルプロピル)エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2942, 2861, 1115

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.94 (2H, qn, J=7Hz), 2.35 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=6Hz), 2.66 (2H, t, J=6Hz), 2.82 (2H, t, J=7Hz), 3.46 (2H, t, J=6Hz), 3.53 (2H, t, J=6Hz), 3.58 (2H, t, J=7Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.27 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.63 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8Hz)

20

#### 実施例 114

2-[2-[2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール 0.59g を酢酸エチル 1mL に溶解させ、この溶液にシュウ酸 0.17g を含む酢酸エチル 2mL 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、2-[2-[2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール・シュウ酸塩 0.60g を得る。

融点: 82.5-85 °C

30 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3366, 1469, 1244, 720

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.71(3H, s), 2.91(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.07(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.23(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.65(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.86(3H, s), 6.2(2H, brs), 7.29(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.56(1H, s), 7.66(1H, s)

実施例 1 1 5 ~ 1 1 9

- 5 実施例 1 1 4 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 115: 2-[2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]  
(メチル)アミノ]-1-エタノール・シュウ酸塩

融点: 96-99°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3284, 1460, 1404, 1127

- 10 NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.4-3.4(10H, m), 3.6-4.0(6H, m), 5.8(2H, brs), 7.4-8.0(4H, m)

No. 116: 2-(メチル{2-[2-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}  
}アミノ)-1-エタノール・シュウ酸塩

融点: 73-75°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3274, 2928, 1404, 1115

- 15 NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.55(3H, s), 2.6-3.4(6H, m), 2.70(3H, s), 3.4-3.9(6H, m), 6.0  
(2H, brs), 7.06(1H, s), 7.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.57(1H, s), 7.75(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

No. 117: 2-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](エチル)アミ  
ノ]-1-エタノール・シュウ酸塩

融点: 53-56°C

- 20 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3365, 1636, 1120, 720

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.13(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.9-3.4(8H, m), 3.70(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.16(1  
H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.62(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8\text{H}$   
z), 8.1(2H, brs)

No. 118: 2-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](ベンジル)アミ  
ノ]-1-エタノール・シュウ酸塩

融点: 104-105.5°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3365, 1119, 720, 700

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.00(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.3-3.4(2H, m), 3.78(6H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.21(2H,  
s), 7.1-7.3(7H, m), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, s), 7.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.6(2H, br  
s)



No. 119: 2-[[2-(3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルプロピル)エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール・シュウ酸塩

融点: 67-69°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3382, 2945, 2867, 1112

- 5 NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.8-1.9(2H, m), 2.7-2.8(2H, m), 2.79(3H, s), 3.15(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.23(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.45(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.7-3.8(4H, m), 7.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.69(1H, s), 7.72(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 1 2 0

- (1) 2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル-1-エタノール0.76gをN,N-ジメチルホルム  
10 アミド8mLに溶解させ、この溶液に、氷冷下、tert-ブトキシカリウム1.25gおよび  
N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-[2-(トリチルオキシ)エチル]-2-クロロアセトアミド2.67gを加え、  
同温度で30分間、室温で2時間攪拌する。この反応混合物に、酢酸エチルおよび水  
を加え、有機層を分取する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムク  
15 ロマトグラフィー（溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 ~ 3:1）で精製すれば、  
油状のN<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-[2-(トリチルオキシ)エチル]-2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-6  
-イルエトキシ)アセトアミド2.07gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2935, 1659, 759, 707

- 20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.80(3/2H, s), 2.98(3/2H, s), 2.9-3.1(2H, m), 3.2-3.4(2H, m),  
3.4-3.6(2H, m), 3.76(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.1-4.3(2H, m), 7.1-7.5(18H, m), 7.6-7.8(2  
H, m)

同様にして以下の化合物を得る。

- N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-[2-(トリチルオキシ)エチル]-2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)アセトアミド

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3006, 1654, 758, 707

- 25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.80(3/2H, s), 2.94(3/2H, s), 3.2-3.3(4H, m), 3.4-3.6(2H, m),  
3.7-3.8(2H, m), 4.1-4.3(2H, m), 7.1-7.4(21H, m), 7.6-7.8(2H, m)

- N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-[2-(トリチルオキシ)エチル]-2-[2-(5-メトキシベンゾ[b]フラン-6-イル)エトキシ]アセトアミド

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2933, 1650, 1464, 1109

- 30 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.8-3.9(8H, m), 3.04(3/2H, s), 3.82(3H, s), 3.84(3/2H, s), 4.1-

4.4 (2H, m), 6.6-6.8 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.1-7.7 (17H, m)

(2) N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-[2-(トリチルオキシ)エチル]-2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルエトキシ)アセトアミド2.07gをテトラヒドロフラン20mLに溶解させ、この溶液を5℃に冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の1mol/Lテトラヒドロフラン溶液7.5mLを滴下する。次いで、室温で一夜攪拌した後、6mol/L塩酸1.9mLを滴下し、1時間還流する。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1~20:1)で精製すれば、油状の2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール0.54gを得る。

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3408, 2864, 1113, 1041

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.31 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=5Hz), 2.64 (2H, t, J=6Hz), 3.01 (2H, t, J=7Hz), 3.55 (4H, t, J=6Hz), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.7-7.8 (2H, m)

#### 15 実施例 1 2 1 ~ 1 2 2

実施例 1 2 0 (2) と同様にして以下の化合物を得る。

No. 121: 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3408, 2868, 1113, 760

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.30 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=6Hz), 2.63 (2H, t, J=6Hz), 3.24 (2H, t, J=7Hz), 3.54 (2H, t, J=6Hz), 3.56 (2H, t, J=6Hz), 3.75 (2H, t, J=7Hz), 7.25 (2H, dd, J=2, 5Hz), 7.46 (2H, s), 7.76 (1H, dd, J=2, 7Hz)

No. 122: 2-[[2-[2-(5-メトキシベンゾ[b]フラン-6-イル)エトキシ]エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール

25 IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 2943, 2864, 1464, 1111

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.31 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=6Hz), 2.65 (2H, t, J=5Hz), 2.99 (2H, t, J=7Hz), 3.4-3.8 (6H, m), 3.85 (3H, s), 6.6-6.8 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=2Hz), 7.2-7.4 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=2, 8Hz)

#### 実施例 1 2 3

30 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ]-1-

エタノール0.85gを酢酸エチル4.25mLに溶解させ、この溶液に3.6mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液1.1mLを加え、室温で1時間、さらに5°Cで1時間攪拌する。反応混合物に、ジイソプロピルエーテル10mLを加え希釈する。析出晶を濾取しジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥すれば、2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール・塩酸塩0.81gを得る。

融点: 84-87°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3232, 1116, 760

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.64(3/2H, s), 2.69(3/2H, s), 2.8-3.0(2H, m), 3.22(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.7-3.9(6H, m), 7.24(1H, dd,  $J=2, 7\text{Hz}$ ), 7.29(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.45(2H, s), 7.75(1H, dd,  $J=2, 7\text{Hz}$ ), 11.2(1H, brs)

#### 実施例 1 2 4

2-[[2-[2-(5-メトキシベンゾ[b]フラン-6-イル)エトキシ]エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール0.37gを6mol/L塩酸0.21mLおよび水1mLの混合液に溶解させ、次いで、この溶液を凍結し、減圧下に水を留去すれば、油状の2-[[2-[2-(5-メトキシベンゾ[b]フラン-6-イル)エトキシ]エチル](メチル)アミノ]-1-エタノール・塩酸塩0.40gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3358, 1468, 1428, 1130

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.6-2.9(3H, m), 2.97(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.0-3.7(6H, m), 3.71(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.8-4.0(3H, m), 3.86(3H, s), 6.6-6.8(1H, m), 7.00(1H, s), 7.28(1H, s), 7.59(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 11.2(1H, brs)

#### 実施例 1 2 5

(1) 2-(2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール0.60gをtert-ブタノール4.8mLおよびN,N-ジメチルホルムアミド1.2mLの混合液に溶解させ、この溶液に、氷冷下、tert-ブトキシカリウム0.45gおよびN<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-[2-(トリチルオキシ)エチル]-2-クロロアセトアミド1.81gを加え、同温度で30分間、室温で2時間攪拌する。この反応混合物に、酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にエタノール6mL、水0.6mLおよびp-トルエンスルホン酸・一水和物0.29gを加え、室温で一夜攪拌する。この反応混合物に、酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、

得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=50:1~30:1)で精製すれば、油状のN<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド0.74gを得る。

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3405, 2936, 1647, 1106

- 5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.93(3H, s), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.4-3.6(2H, m), 3.79(4H, t, J=7Hz), 4.1-4.3(2H, m), 6.65(1H, d, J=3Hz), 7.1-7.3(1H, m), 7.4-7.8(2H, m)

同様にして以下の化合物を得る。

- ・ N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)エトキシ]アセトアミド

- 10 IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3397, 1646, 1470, 1106

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.88(3H, s), 3.24(2H, t, J=7Hz), 3.46(2H, t, J=5Hz), 3.6-3.8(2H, m), 3.87(2H, t, J=7Hz), 4.1-4.3(2H, m), 7.15(1H, dd, J=9, 19Hz), 7.29(1H, d, J=5Hz), 7.39(1H, d, J=5Hz), 7.64(1H, dd, J=5, 9Hz)

- ・ N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(5,7-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)エトキシ]アセトアミド

- 15

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3405, 2937, 2878, 1638, 1107

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.96(3H, s), 3.12(2H, t, J=7Hz), 3.4-3.6(2H, m), 3.78(4H, t, J=7Hz), 4.1-4.3(2H, m), 7.24(1H, d, J=3Hz), 7.34(1H, d, J=3Hz), 7.49(1H, d, J=5Hz)

- ・ N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)アセトアミド

- 20

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3396, 2932, 1654, 1459, 1105, 703

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.86(3H, s), 3.1-4.1(5H, m), 3.22(2H, t, J=7Hz), 3.92(2H, t, J=7Hz), 4.20(2H, d, J=6Hz), 7.1-7.6(4H, m), 7.70(1H, dd, J=2, 7Hz)

- ・ N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]アセトアミド

- 25

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.85(3H, s), 3.2-3.6(4H, m), 3.6-4.0(2H, m), 3.87(2H, t, J=7Hz), 4.1-4.4(2H, m), 7.2-7.6(4H, m), 7.6-8.0(2H, m), 8.0-8.2(1H, m)

- ・ N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(6-フルオロ-7-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド

- 30 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.8-3.2(2H, m), 2.88(3H, s), 3.2-4.0(6H, m), 4.0-4.6(2H, m), 6.

9-7.6 (3H, m)

- ・ N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-{2-[6-フルオロ-7-(メチルチオ)-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル]エトキシ}アセトアミド

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3405, 2927, 1643, 1427, 1259, 1107

- 5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.53 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=7Hz), 3.2-4.0 (4H, m), 3.81 (2H, t, J=7Hz), 4.1-4.3 (2H, m), 7.25 (1H, dd, J=2, 5Hz), 7.41 (1H, d, J=5Hz), 7.65 (1H, d, J=7Hz)

- ・ N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド

- 10 IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3404, 2935, 1654, 1465, 1358, 1108

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.95 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=7Hz), 3.2-4.1 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.11 (3H, d, J=2Hz), 4.1-4.4 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=5Hz), 7.30 (1H, d, J=5Hz), 7.39 (1H, d, J=6Hz)

- ・ N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(6-フルオロ-7-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド

- 15

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3399, 2934, 1654, 1458, 1107

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.16 (3H, s), 2.45 (3H, d, J=2Hz), 2.8-3.2 (4H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.1-4.3 (2H, m), 7.24 (1H, d, J=5Hz), 7.36 (1H, d, J=5Hz), 7.53 (1H, d, J=6Hz)

- ・ N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)アセトアミド

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3397, 2935, 1648, 1469, 1108, 1030

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.91 (3H, s), 2.6-3.2 (1H, m), 3.02 (2H, t, J=7Hz), 3.2-3.6 (2H, m), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 3.78 (2H, t, J=7Hz), 4.1-4.3 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=2Hz), 7.

- 25 13 (1H, dd, 2, 8Hz), 7.32 (1H, d, J=8Hz), 7.45 (1H, d, J=2Hz), 7.59 (1H, d, J=2Hz)

(2) N<sup>1</sup>-(2-ヒドロキシエチル)-N<sup>1</sup>-メチル-2-[2-(2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミド 0.70g をテトラヒドロフラン 7mL に溶解させ、この溶液を 5℃ に冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 6.7mL を滴下する。次いで、室温で一夜攪拌した後、6mol/L 塩酸 1.5mL を

30 滴下し、1時間還流する。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、5mo

1/L水酸化ナトリウム水溶液でpH10.5に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；クロロホルム：メタノール＝10:1～5:1）で精製すれば、油状の2-〔2-〔2-（2-フルオロベンゾ〔b〕チオフェン-5-イル）エトキシ〕エチル〕（メチル）アミノ〕-1-エタノール0.58gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2864, 1579, 1451, 1113

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.31(3H, s), 2.57(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.64(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.95(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.54(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.56(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.65(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.1-7.4(1H, m), 7.4-7.9(2H, m)

#### 10 実施例 1 2 6 ～ 1 3 4

実施例 1 2 5 (2) と同様にして以下の化合物を得る。

No. 126: 2-〔2-〔2-（6-フルオロベンゾ〔b〕チオフェン-7-イル）エトキシ〕エチル〕（メチル）アミノ〕-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 2868, 1469, 1235

15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.27(3H, s), 2.53(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.62(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.19(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.56(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.77(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.10(1H, dd,  $J=9, 10\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.63(1H, dd,  $J=5, 9\text{Hz}$ )

No. 127: 2-〔2-〔2-（5,7-ジフルオロベンゾ〔b〕チオフェン-6-イル）エトキシ〕エチル〕（メチル）アミノ〕-1-エタノール

20 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3394, 2868, 1114

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.28(3H, s), 2.54(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.63(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.09(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.54(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.56(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.25(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.48(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

No. 128: 2-〔〔2-（2-ベンゾ〔b〕チオフェン-7-イル）エトキシ〕エチル〕（メチル）アミノ〕-1-エタノール

25 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3413, 2865, 1460, 1116, 796, 702

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.28(3H, s), 2.54(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.63(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.8(1H, br s), 3.18(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.82(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.1-7.5(4H, m), 7.69(1H, dd,  $J=2, 7\text{Hz}$ )

30 No. 129: 2-（メチル〔2-〔2-（1-ナフチル）エトキシ〕エチル〕アミノ）-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 2868, 1113, 778

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.30 (3H, s), 2.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.62 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.4-3.9 (8H, m), 7.2-7.9 (4H, m), 7.8-8.0 (2H, m), 8.0-8.2 (1H, m)

No. 130: 6-フルオロ-5-(2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エトキシ}エチル)-ベンゾ[b]チオフェン-7-オール

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.37 (3H, s), 2.5-2.9 (4H, m), 2.96 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.4-3.8 (6H, m), 7.11 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

No. 131: 2-[(2-{2-[6-フルオロ-7-(メチルチオ)-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル]エトキシ}エチル)(メチル)アミノ]-1-エタノール

10 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2868, 1427, 1114, 1040, 755

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.30 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.4-2.9 (4H, m), 3.04 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.4-3.8 (2H, m), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, dd,  $J=2, 6\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

No. 132: 2-[(2-{2-[6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル]エトキシ}エチル)(メチル)アミノ]-1-エタノール

15 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3408, 2867, 1464, 1114, 1041

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.30 (3H, s), 2.4-2.9 (4H, m), 3.03 (2H, dt,  $J=1, 7\text{Hz}$ ), 3.3-3.8 (2H, m), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.11 (3H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

20 No. 133: 2-[(2-{2-[6-フルオロ-7-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル]エトキシ}エチル)(メチル)アミノ]-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3397, 2868, 1458, 1115, 1044

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.33 (3H, s), 2.47 (3H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 2.5-2.8 (4H, m), 3.01 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

25 No. 134: 2-[(2-{2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ}エチル)(メチル)アミノ]-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2865, 1467, 1110, 1031

30 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.31 (3H, s), 2.4-3.2 (1H, m), 2.57 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.64 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.68 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

z), 6.71 (1H, d, J=2Hz), 7.13 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.31 (1H, d, J=9Hz), 7.44 (1H, d, J=2 Hz), 7.59 (1H, d, J=2Hz)

#### 実施例 1 3 5

2-[{2-[2-(2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}(メチル)アミノ]-1-エタノール0.58gを酢酸エチル1mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.18gの酢酸エチル1mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、2-[{2-[2-(2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}(メチル)アミノ]-1-エタノール・シュウ酸塩0.61gを得る。

10 融点: 77-80°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3393, 1579, 1450, 1113

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.79 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=7Hz), 3.11 (2H, t, J=5Hz), 3.31 (2H, t, J=5Hz), 3.6-3.9 (6H, m), 6.66 (1H, d, J=2Hz), 6.8 (2H, brs), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.43 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8Hz)

#### 15 実施例 1 3 6

2-[{2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)エトキシ]エチル}(メチル)アミノ]-1-エタノール0.48gを酢酸エチル2.9mLに溶解させ、この溶液に3.6mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液0.57mLを加え、室温で1時間攪拌する。反応混合物にジイソプロピルエーテル5mLを加え希釈し、室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、2-[{2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)エトキシ]エチル}(メチル)アミノ]-1-エタノール・塩酸塩0.45gを得る。

融点: 69-72°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3253, 1469, 1116, 811

25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.71 (3H, s), 3.1-3.2 (2H, m), 3.19 (2H, t, J=7Hz), 3.26 (2H, t, J=6 Hz), 3.85 (6H, t, J=7Hz), 4.7 (1H, brs), 7.10 (1H, dd, J=9, 10Hz), 7.30 (1H, d, J=5Hz), 7.40 (1H, d, J=5Hz), 7.65 (1H, dd, J=5, 9Hz)

#### 実施例 1 3 7 ~ 1 3 8

実施例 1 3 6 と同様にして以下の化合物を得る。

30 No. 137: 2-[{2-[2-(5, 7-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)エトキシ]エチル



ル}(メチル)アミノ]-1-エタノール・塩酸塩

融点: 95.5-97.5°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3272, 1405, 1129, 1093

5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.81 (3H, s), 3.0-3.4 (6H, m), 3.75 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.8-4.0 (4H, m), 4.6 (1H, brs), 7.27 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

No. 138: 2-{[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}-1-エタノール・塩酸塩

融点: 74-76°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3383, 1459, 1106, 798, 707

10 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.67 (3H, s), 2.8-3.5 (6H, m), 3.5-4.1 (6H, m), 4.8 (1H, brs), 7.1-7.6 (4H, m), 7.71 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

#### 実施例 139

(1) ギ酸ナトリウム 0.38g をアセトン 2.4mL に懸濁させ、この懸濁液に、ピバロ  
イルクロリド 0.37mL を加え、室温で 2 時間攪拌する。次いで、水冷下、2-{[2-(2-  
15 ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]アミノ}-1-プロパノール 0.50g を  
含むアセトン 4mL 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物に水および酢酸  
エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH 8.5 に調整し、有機層を分取  
する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧  
下に溶媒を留去し、得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (溶離液; クロロ  
20 ホルム) で精製すれば、油状の N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)  
エチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ホルムアミド 0.46g を得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3423, 2935, 2870, 1655, 1421, 1110, 703

25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.05 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.1-4.4 (10H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, s)

同様にして以下の化合物を得る。

・N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(2-ヒドロキシプロピル)ホルムアミド

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3405, 2867, 1655, 1115

30 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.0-1.2 (3H, m), 3.0-3.1 (4H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.4-3.6 (2H,

m), 3.6-3.8 (5H, m), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, d, J=5Hz), 7.43 (1H, d, J=5Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1/2H, s), 8.12 (1/2H, s)

・N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)ホルムアミド

5 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3421, 2938, 2868, 1652, 1436, 1117, 704

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.5-1.9 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=7Hz), 3.2-3.9 (10H, m), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.29 (1H, d, J=5Hz), 7.43 (1H, d, J=5Hz), 7.65 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, s)

・N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(2-メトキシエチル)ホルムアミド

10

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3504, 2931, 2867, 1668, 1436, 1117, 704

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.96 (2H, t, J=7Hz), 3.1-3.8 (10H, m), 3.47 (3H, s), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.26 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.63 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8Hz), 7.99 (1/2H, s), 8.07 (1/2H, s)

15 (2) N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ホルムアミド 0.43g をテトラヒドロフラン 4.3mL に溶解させ、この溶液に、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 5.60mL を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌する。反応混合物に 6mol/L 塩酸 1.9mL を加え、1 時間加熱還流する。室温に冷却した後、水および酢酸エチルを加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH 9.5 に調整し、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (溶離液; クロロホルム: メタノール = 30:1) で精製すれば、淡黄色油状の 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ]-1-プロパノール 0.20g を得る。

20

25 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2937, 2862, 1113, 703

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.83 (3H, d, J=7Hz), 2.26 (3H, s), 2.3-3.2 (5H, m), 3.2-3.8 (6H, m), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 7.27 (1H, d, J=5Hz), 7.41 (1H, d, J=5Hz), 7.67 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8Hz)

実施例 140 ~ 142

30 実施例 139 (2) と同様にして以下の化合物を得る。

No. 140: 1-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ]-2-プロパノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3448, 2864, 1114, 1051

5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.10 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.31 (3H, s), 2.60 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.71 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.5-3.8 (1H, m), 3.53 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

No. 141: 3-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ]-1-プロパノール

10 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3397, 2922, 1115, 1049, 755

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.62 (2H, qn,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.25 (3H, s), 2.56 (4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.98 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.5 (1H, br s), 7.20 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

15 No. 142: N-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2937, 2868, 1117, 1052, 702

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.31 (3H, s), 2.5-2.8 (4H, m), 3.00 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.32 (3H, s), 3.45 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 143

2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ]-1-プロパノール 0.18g を酢酸エチル 0.9mL に溶解させ、この溶液にシュウ酸 0.055g を含む酢酸エチル 2mL 溶液を加え、次いで、アセトン 1mL を加え、室温で 3.5 時間攪拌  
25 する。析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ]-1-プロパノール・シュウ酸塩 0.23g を得る。

融点: 97-99°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3354, 1114, 720

30 NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.08 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.64 (3H, s), 2.95 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.1-3.9

(9H, m), 7.26 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.39 (1H, d, J=5Hz), 7.72 (1H, d, J=5Hz), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8Hz)

実施例 1 4 4 ~ 1 4 5

実施例 1 4 3 と同様にして以下の化合物を得る。

- 5 No. 144: 1- {[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)エチル] (メチル) アミノ}-2-プロパノール・シュウ酸塩

融点: 64.5-66°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 1112, 720

- 10 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.01 (3H, d, J=6Hz), 2.69 (3H, s), 2.91 (2H, d, J=6Hz), 2.92 (2H, t, J=7Hz), 3.21 (2H, t, J=7Hz), 3.71 (4H, t, J=7Hz), 3.8-4.0 (1H, m), 6.8 (2H, brs), 7.27 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=5Hz), 7.73 (1H, d, J=5Hz), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8Hz)

- No. 145: 3- {[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)エチル] (メチル) アミノ}-1-プロパノール・シュウ酸塩

- 15 融点: 93-95°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3410, 2952, 1112, 720

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 1.5-2.0 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.95 (4H, t, J=7Hz), 3.19 (2H, t, J=5Hz), 3.43 (2H, t, J=6Hz), 3.6-4.0 (4H, m), 7.27 (1H, d, J=8Hz), 7.39 (1H, d, J=5Hz), 7.72 (1H, d, J=5Hz), 7.75 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8Hz)

20 実施例 1 4 6

N-[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(2-プロピニル)アミン 0.60g を N, N-ジメチルホルムアミド 3mL に溶解させ、この溶液にベンジルブロミド 0.40g および炭酸カリウム 0.35g を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で  
25 順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離液; クロロホルム: メタノール = 10: 1 ~ 7: 1) で精製すれば、油状の N-[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-ベンジル-N-(2-プロピニル)アミン 0.67g を得る。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 2863, 1112, 700

- 30 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.22 (1H, t, J=2Hz), 2.77 (2H, t, J=6Hz), 2.99 (2H, t, J=7Hz), 3.36

(2H, d, J=2Hz), 3.59 (2H, t, J=6Hz), 3.67 (2H, s), 3.67 (2H, t, J=7Hz), 7.0-7.6 (3H, m), 7.29 (5H, s), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8Hz)

実施例 1 4 7 ~ 1 5 3

実施例 1 4 6 と同様にして以下の化合物を得る。

- 5 No. 147: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2938, 2863, 1511, 1246, 1112, 1036, 704

- NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.23 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 3.47 (2H, s), 3.58 (2H, t, J=6Hz), 3.69 (2H, t, J=7Hz), 3.79 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=9Hz), 7.1-7.3 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=9Hz), 7.25 (1H, d, J=5Hz), 7.41 (1H, d, J=5Hz), 7.65 (1H, s), 7.78 (1H, d, J=8Hz)
- 10

- No. 148: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3398, 2940, 2864, 1508, 1221, 1113, 703

- 15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.22 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=6Hz), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 3.48 (2H, s), 3.58 (2H, t, J=6Hz), 3.68 (2H, t, J=7Hz), 6.8-7.3 (5H, m), 7.19 (1H, d, J=5Hz), 7.41 (1H, d, J=5Hz), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8Hz)

- No. 149: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-メチル-N-(4-ニトロベンジル)アミン

- 20 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2942, 2864, 1519, 1345, 1111, 703

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.23 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6Hz), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 3.5-3.7 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.40 (2H, d, J=9Hz), 7.41 (1H, d, J=6Hz), 7.65 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (2H, d, J=9Hz)

- 25 No. 150: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-シクロプロピル-N-メチルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2861, 1116, 700

- NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.3-0.6 (4H, m), 1.5-1.9 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=6Hz), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 3.60 (2H, t, J=6Hz), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.67 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=8Hz)
- 30

No. 151: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-エチル-N-(2-プロピニル)アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3293, 2862, 1112, 701

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.05 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.16 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.71 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.44 (2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

No. 152: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-シクロプロピル-N-エチルアミン

10 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2861, 1114, 700

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.4-0.5 (4H, m), 1.05 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.6-1.9 (1H, m), 2.70 (3H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.81 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.79 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

15 No. 153: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-ベンジル-N-シクロプロピルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2922, 2861, 1458, 1114, 755, 699

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.4-0.5 (4H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 2.75 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.65 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.79 (2H, s), 7.1-7.3 (7H, m), 7.41 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.77 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 154

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-ベンジル-N-(2-プロピニル)アミン 0.67g を酢酸エチル 1mL に溶解させ、この溶液に、シュウ酸 0.26g を含む酢酸エチル 2.3mL 溶液を加え、室温で2時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-ベンジル-N-(2-プロピニル)アミン・シュウ酸塩 0.63g を得る。

融点: 107-108°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3134, 1717, 1645, 700

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 2.71 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.91 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.22 (1H, s), 3.35 (2H, s), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, s), 7.0-7.5 (2H, m), 7.29 (5H,

s), 7.70 (1H, d, J=5Hz), 7.74 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=8Hz), 9.2 (2H, brs)

実施例 155 ~ 157

実施例 154 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 155: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(4-メトキシ  
5 ベンジル)-N-メチルアミン・シュウ酸塩

融点: 78.5-81°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 2935, 1114, 720

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.51 (3H, s), 2.8-3.2 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.0  
10 4 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=9Hz), 7.1-7.5 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.36 (1H, d, J=6H  
z), 7.71 (1H, d, J=6Hz), 7.74 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=8Hz)

No. 156: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(4-フルオロ  
ベンジル)-N-メチルアミン・シュウ酸塩

融点: 149-150.5°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3427, 2939, 1226, 1118, 720

15 NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.49 (3H, s), 2.8-3.2 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.02 (2H, s), 7.1-  
7.5 (5H, m), 7.31 (1H, d, J=6Hz), 7.71 (1H, d, J=6Hz), 7.75 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8Hz)

No. 157: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-メチル-N-(4-  
ニトロベンジル)アミン・シュウ酸塩

融点: 112-114°C

20 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3426, 2863, 1522, 1349, 1120, 707

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 2.39 (3H, s), 2.9-3.0 (4H, m), 3.5-3.8 (4H, m), 3.96 (2H, s), 7.2  
7 (1H, d, J=8Hz), 7.35 (1H, d, J=6Hz), 7.59 (2H, d, J=9Hz), 7.70 (1H, d, J=6Hz), 7.74  
(1H, s), 7.88 (1H, d, J=8Hz), 8.19 (2H, d, J=9Hz)

実施例 158

25 N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-シクロプロピル-N-  
メチルアミン 0.44g を酢酸エチル 2.2mL に溶解させ、この溶液に 3.5mol/L 乾燥塩化  
水素-酢酸エチル溶液 0.60mL を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物にジイソ  
プロピルエーテル 5mL を加え室温で 1 時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチル  
で洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチ  
30 ル]-N-シクロプロピル-N-メチルアミン・塩酸塩 0.31g を得る。

融点: 67-70°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3418, 2628, 1111, 706

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.5-0.9 (2H, m), 1.3-1.6 (2H, m), 2.0-2.6 (1H, m), 2.70 (3H, s), 3.00 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.27 (2H, brs), 3.6-4.2 (2H, m), 3.78 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12.0 (1H, brs)

#### 実施例 159

実施例 158 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 159: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-エチル-N-(2-プロピニル)アミン・塩酸塩

融点: 115-123°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3174, 2420, 1465, 1118, 709

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.33 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.55 (1H, t,  $J=3\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.8-3.4 (4H, m), 3.78 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.7-4.4 (4H, m), 7.22 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12.8 (1H, brs)

#### 実施例 160

水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁液) 0.44g をトルエン 3.0mL に懸濁させ、この懸濁液に、氷冷下、1-(5-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル}-2-ヒドロキシフェニル)-1-エタノン 0.93g、トルエン 6.0mL および酢酸エチル 9.0mL の混合物を滴下し、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物に氷水および酢酸エチルを加え、無水炭酸カリウムで pH11 に調整した後、有機層を分取する。水層を酢酸エチルで 2 回、抽出した後、水層を塩析し、さらに酢酸エチルで 1 回、クロロホルムで 4 回抽出する。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を酢酸 13mL に溶解させ、この混合物に 12mol/L 塩酸水溶液 6.5mL を加え、60°C で 15 分間攪拌する。冷却後、クロロホルムおよび水を加え、無水炭酸カリウムで pH7.0 に調整し、有機層を分取する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (溶離液; クロロホルム: メタノール = 50:1 ~ 5:1) で精製すれば、油状の 6-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル}-4H-クロメン-4-オンを得る。



IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1694, 1619, 1483, 1116

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.24(6H, s), 2.48(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.99(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.54(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.70(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.32(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

#### 5 実施例 1 6 1

実施例 1 6 0 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 161: 6-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}-4H-クロメン-4-オン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2972, 1655, 1619

10 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.08(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.6-3.1(8H, m), 3.5-4.0(4H, m), 6.33(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.58(1H, dd,  $J=2, 7\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

#### 実施例 1 6 2

6-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル}-4H-クロメン-4-オン 0.46g を酢酸エチル 5mL に溶解させ、この溶液に 3.6mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 0.8mL  
15 を加え、室温で 12 時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、6-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル}-4H-クロメン-4-オン・塩酸塩 0.45g を得る。

融点: 154-156°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1619, 1483, 1324

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.73(3H, s), 2.78(3H, s), 2.99(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.1-3.3(2H, m), 3.75(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.9-4.1(2H, m), 6.33(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J=2, 9\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 12.0(1H, brs)

#### 実施例 1 6 3

実施例 1 6 2 と同様にして以下の化合物を得る。

25 No. 163: 6-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}-4H-クロメン-4-オン・塩酸塩

融点: 173-176°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1619, 1481, 1113

30 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.32(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.8-3.4(8H, m), 3.75(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.8-4.1(2H, m), 6.33(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.56(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.86(1H,

d, J=6Hz), 8.01 (1H, d, J=2Hz)

#### 実施例 1 6 4

2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}-1-  
エタノール1.00gを塩化メチレン10mLに溶解させ、この溶液を5℃に冷却し、ピリ  
5 ジン0.32mL、無水酢酸0.37mLおよびN,N-ジメチルアミノピリジン0.04gを加え、室  
温で30分攪拌する。この反応混合物に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
でpH7.5に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラム  
10 クロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=100:1~50:1)で精製す  
れば、油状の2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)  
アミノ}エチル アセテート1.14gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2945, 2858, 1738, 1238, 1115

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.05 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 2.68 (2H, t, J=6Hz), 3.  
00 (2H, t, J=7Hz), 3.56 (2H, t, J=6Hz), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 4.14 (2H, t, J=6Hz), 7.20 (1  
15 H, d, J=8Hz), 7.27 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 1 6 5

2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}エチ  
ル アセテート1.14gを酢酸エチル2mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.32gを含  
む酢酸エチル3mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチ  
20 ルで洗浄した後、乾燥すれば、2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)  
エチル](メチル)アミノ}エチル アセテート・シュウ酸塩1.15gを得る。

融点: 98-100.5℃

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3446, 1743, 1229, 1114

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 2.01 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=7Hz), 3.0-3.2 (4H, m),  
25 3.70 (4H, t, J=6Hz), 4.20 (2H, t, J=5Hz), 6.25 (2H, brs), 7.27 (1H, d, J=8Hz), 7.40 (1  
H, d, J=5Hz), 7.73 (1H, d, J=5Hz), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 1 6 6

2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}-1-  
エタノール0.50gを塩化メチレン5mLに溶解させ、この溶液を-60℃に冷却し、ト  
30 リエチルアミン0.37mLおよびピバロイルクロライド0.31mLを加え、同温で30分、

室温で1時間攪拌する。この反応混合物に水を加え、1 mol/mL水酸化ナトリウム水溶液でpH9.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=100:1~50:1)で精製すれば、油状の2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}エチル ピバレート0.54gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 2868, 1726, 1156

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.19(9H, s), 2.33(3H, s), 2.65(2H, t, J=6Hz), 2.69(2H, t, J=6Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.55(2H, t, J=6Hz), 3.70(2H, t, J=7Hz), 4.15(2H, t, J=6Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

#### 実施例 167 ~ 169

実施例 166 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 167: 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}エチル エチル カーボネート

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2943, 2862, 1744, 1260, 1115, 1015, 702

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.29(3H, t, J=7Hz), 2.33(3H, s), 2.65(2H, t, J=6Hz), 2.71(2H, t, J=6Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.56(2H, t, J=6Hz), 3.70(2H, t, J=7Hz), 4.18(2H, q, J=7Hz), 4.19(2H, t, J=6Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

No. 168: 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}エチル ベンゾエート

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1718, 1274, 1114, 711

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.39(3H, s), 2.71(2H, t, J=6Hz), 2.84(2H, t, J=6Hz), 2.99(2H, t, J=7Hz), 3.58(2H, t, J=6Hz), 3.70(2H, t, J=7Hz), 4.41(2H, t, J=6Hz), 7.19(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=3Hz), 7.39(1H, d, J=3Hz), 7.4-7.6(3H, m), 7.65(1H, s), 7.77(1H, d, J=8Hz), 8.04(2H, dd, J=2, 8Hz)

#### 実施例 169

2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}エチル ピバレート0.54gを酢酸エチル3.2mLに溶解させ、この溶液に3.6mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液0.53mLを加え、室温で1時間攪拌する。反応混合物にジイソ

プロピルエーテル5mLを加え希釈し、室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}エチル ピバレート・塩酸塩0.46gを得る。

融点:118-119°C

5 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 1722, 1154, 1108

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.19(9H, s), 2.67(3/2H, s), 2.73(3/2H, s), 2.99(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.06(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.24(2H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 3.77(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.95(2H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 4.39(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.18(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, s), 7.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12.9(1H, brs)

10 実施例 170 ~ 171

実施例 169 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 170: 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}エチル エチル カーボネート・塩酸塩

融点: 73.5-76°C

15 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1747, 1253, 1114, 1011, 702

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.31(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.71(3/2H, s), 2.76(3/2H, s), 2.99(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.2-3.4(4H, m), 3.77(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.94(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.22(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.43(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.67(1H, s), 7.81(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12.9(1H, brs)

20 No. 171: 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}エチル ベンゾエート・塩酸塩

融点: 97-98°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1719, 1266, 1115, 719

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.75(3H, s), 2.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.2-3.4(4H, m), 3.76(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.95(2H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 4.63(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.1-7.6(6H, m), 7.64(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 13.0(1H, brs)

実施例 172

(1) 2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}-1-エタノール4.80gをN,N-ジメチルホルムアミド4.80mLに溶解させ、この溶液に

30 イミダゾール1.40gおよびt-ブチルジメチルクロロシラン3.10gを順次加え、室温

で1時間攪拌する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH10に調整した後、有機層を分取する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=50:1~40:1)で精製すれば、油状のN-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-([1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)エチル)-N-メチルアミン6.21gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2952, 2856, 1112, 835

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.58 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.65 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.71 (4H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(2) N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-([1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)エチル)-N-メチルアミン2.00gをテトラヒドロフラン20mLに溶解させ、この溶液を $-60^\circ\text{C}$ に冷却し、n-ブチルリチウムの1.6 mol/Lへキサン溶液4.8mLを滴下し、同温下30分攪拌する。次いで、アセトン7.5mLを加えた後室温まで昇温し、1.5時間攪拌する。反応混合物を水および酢酸エチルの混合液中に導入し、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=100:1~20:1)で精製すれば、油状の2-[5-(2-{2-([1-(1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)エチル)(メチル)アミノ]エトキシ)エチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル]-2-プロパノール1.38gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3397, 2929, 2857, 1109

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.72 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.57 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.64 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(3) 2-[5-(2-{2-([1-(1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシ)エチル)(メチル)アミノ]エトキシ)エチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル]-2-プロパノール1.38gを90%メタノール14mLに溶解させ、この溶液に、フッ化カリウム0.39gを

加え、3時間還流する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；クロロホルム：メタノール＝50：1～10：1）で精製すれば、油状の2-[5-(2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エトキシ}エチル)ベンゾ[b]チオフェン]-2-プロパノール0.65gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3386, 2932, 2867, 1112

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.71(6H, s), 2.30(3H, s), 2.55(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.63(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.97(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.53(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.55(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.68(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.12(1H, s), 7.23(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.54(1H, s), 7.70(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 173

2-[5-(2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エトキシ}エチル)ベンゾ[b]チオフェン]-2-プロパノール0.50gを酢酸エチル1mLに溶解し、この溶液にシュウ酸0.13gを含む酢酸エチル2mL溶液を加え、室温で2時間攪拌する。さらに、5℃で1時間攪拌後、析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、2-[5-(2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エトキシ}エチル)ベンゾ[b]チオフェン]-2-プロパノール・シュウ酸塩0.41gを得る。

融点: 62.5-65.5℃

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3374, 2973, 1111

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.56(6H, s), 2.70(3H, s), 2.92(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.06(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.22(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.68(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.6(2H, brs), 7.14(1H, s), 7.18(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.59(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 実施例 174

(1) N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン4.75gをテトラヒドロフラン30mLに溶解させ、この溶液を-60℃に冷却し、n-ブチルリチウムの1.57mol/Lヘキサン溶液16.4mLを滴下する。同温で30分間攪拌した後、ほう酸トリイソプロピル4.3mLを加える。反応混合物に水を加え、酢酸でpH6に調整した後、室温で攪拌する。この混合物にジエチルエーテルおよび1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層を分取する。得られた水層を濃塩酸でpH9に調整した後、塩化メチレンで抽出する。この有機層を飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去すれば、5-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}ベンゾ[b]チオフェン-2-ホウ酸2.13gを得る。

(2) 5-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}ベンゾ[b]チオフェン-2-ホウ酸1.63gをジメトキシエタン8mLおよび水8mLの混合液に溶解させ、この溶液に炭酸ナトリウム0.81g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)9mgおよび3-ブロモピリジン0.44mLを加え、窒素雰囲気下、2時間還流する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=10:1)で精製すれば、N,N-ジエチル-N-(2-{2-[2-(3-ピリジル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル]エトキシ}エチル)アミン0.41gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2968, 2868, 1113, 803, 754

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.02(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.57(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.67(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.01(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.57(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.72(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.35(1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ ), 7.55(1H, s), 7.66(1H, s), 7.76(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.96(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.57(1H, dd,  $J=2, 5\text{Hz}$ ), 8.98(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

#### 実施例 175

N,N-ジエチル-N-(2-{2-[2-(3-ピリジル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル]エトキシ}エチル)アミン0.41gを酢酸エチル1mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.10gを含む酢酸エチル2mL溶液およびエタノールを加え、室温で攪拌する。析出晶を濾取し、エタノールで洗浄後、乾燥すれば、N,N-ジエチル-N-(2-{2-[2-(3-ピリジル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル]エトキシ}エチル)アミン・シュウ酸塩0.32gを得る。

融点: 131-133°C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2949, 1113, 804, 720, 702

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 1.10(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.8-3.3(8H, m), 3.6-3.9(4H, m), 5.0(2H, brs), 7.31(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52(1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 7.94(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.95(1H, s), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.58(1H, dd,  $J=1, 5\text{Hz}$ ), 9.01(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ )

#### 実施例 176

2-{[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}-1-エタノール12.69gをエタノール20mLに溶解させ、この溶液にフマル酸5.01gを加

え、加熱溶解する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にアセトン100mLおよびジエチルエーテル100mLを加え、室温で2時間攪拌する。さらに、5℃で1時間攪拌後、析出晶を濾取し、ジエチルエーテル-アセトン(1:1)の混合液で洗浄した後、乾燥すれば、2-[[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)

5 アミノ}-1-エタノール・フマル酸塩15.03gを得る。

融点:86-88℃

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :3400, 1684, 984, 647

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値:2.42(3H, s), 2.72(2H, t, J=6Hz), 2.85(2H, t, J=6Hz), 2.92(2H, t, J=6Hz), 3.54(2H, t, J=6Hz), 3.60(2H, t, J=6Hz), 3.67(2H, t, J=6Hz), 6.56(2H, s), 7.0(2H, brs), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=5Hz), 7.72(1H, d, J=5Hz), 7.75(1H, s), 7.89(1H, d, J=8Hz)

#### 参考例 1

(1) 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール5.60gをN,N-ジメチルホルムアミド28mLに溶解させ、この溶液に、氷冷下、tert-ブトキシカリウム4.23gおよび1-クロロアセチルピペリジン6.09gを加え、同温度で30分間攪拌し、次いで、室温で2時間攪拌する。この反応混合物を、酢酸エチルおよび水の混合液中に導入し、2mol/L塩酸でpH2.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1~2:1)で精製すれば、油状の2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン8.50gを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :2935, 1652, 1444, 1255, 1118

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:1.2-1.8(6H, m), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.8(4H, m), 3.81(2H, t, J=7Hz), 4.15(2H, s), 7.1-7.6(3H, m), 7.7-8.0(2H, m)

25 同様にして以下の化合物を得る。

・2-[2-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

・2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

・2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エ

30 タノン



・2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン

(2) 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン6.40gをエタノール58mLおよび水6mLの混合液に溶解させ、この溶液に水酸化ナトリウム1.27gを加え4時間還流する。冷却後、析出物を濾取する。この析出物を酢酸エチルおよび水の混合液中に加え、2mol/L塩酸でpH1.5に調整した後、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)酢酸3.72gを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2955, 1763, 1221, 1128

10 同様にして以下の化合物を得る。

・2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]酢酸

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.86 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.6-6.8 (3H, m)

・2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸

15 ・2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.09 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.85 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, s), 7.1-7.9 (4H, m)

・2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)酢酸

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.24 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.96 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, s), 6.9-7.9 (6H, m)

#### 参考例 2

20 (1) 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)酢酸2.70gをテトラヒドロフラン27mLに溶解させ、この溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム0.65gを加え、同温度で10分間攪拌する。次いで、氷冷下、反応混合物に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体3.24gを20分間で滴下し、同温度で30分間、さらに室温で2時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合液中に導入し、2mol/L塩酸でpH

25 1.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 ~ 2:1）で精製すれば、油状の2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-エタノール2.34gを得る。

30 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 2864, 1119, 1051

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.8-2.3 (1H, m), 3.02 (2H, t, J=7Hz), 3.4-4.0 (6H, m), 7.1-7.6 (3H, m), 7.6-8.0 (2H, m)

同様にして以下の化合物を得る。

・ 2-[2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]-1-エタノール

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.82 (2H, t, J=7Hz), 3.4-4.3 (7H, m), 5.92 (2H, s), 6.7-6.9 (3H, m)

・ 2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]-1-エタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.90 (1H, s), 3.01 (2H, t, J=7Hz), 3.5-4.0 (6H, m), 7.1-7.9 (9H, m)

(2) 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-エタノール 2.10g を塩化メチレン 20mL に溶解させ、この溶液に、氷冷下、メタンスルホンクロリド 1.63g  
 10 およびピリジン 1.47g を加え、同温度で 30 分間、さらに室温で 12 時間攪拌する。次いで、反応混合物に塩化メチレンおよび水を加え、2mol/L 塩酸で pH2.0 に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 ~ 2:1）で精製すれば、2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル メタンスルホネート 2: 50g を得る。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1347, 1170, 1127

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.86 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 3.5-4.0 (4H, m), 4.2-4.5 (2H, m), 7.2-7.6 (3H, m), 7.6-8.0 (2H, m)

20 同様にして以下の化合物を得る。

・ 2-[2-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル メタンスルホネート

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.7-3.0 (5H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 4.3-4.4 (2H, m), 5.92 (2H, s), 6.6-6.8 (3H, m)

・ 2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル メタンスル

25 ホネート

参考例 3 (1)

参考例 1 (1) と同様にして以下の化合物を得る。

・ 2-[2-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)エトキシ]-1-ピペラジノー  
 1-エタノン

30 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.2-1.9 (6H, m), 2.81 (2H, t, J=7Hz), 3.1-3.7 (4H, m), 3.68 (2H, t,

J=7Hz), 6.6-7.0 (3H, m)

- ・ 2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-6-イルエトキシ)-1-ピペラジノ-1-エタノン
- ・ 2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル)エトキシ]-1-ピペラジノ-1-エタノン
- ・ 2-[2-(6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エ

5 タノン

- ・ 2-[2-(2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタ
- ノン
- ・ 2-(3-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルプロポキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン
- ・ 2-[2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エ

10 タノン

### 参考例 3 (2)

参考例 1 (2) と同様にして以下の化合物を得る。

- ・ 2-(2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)エトキシ)酢酸

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 値: 2.83 (2H, t, J=7Hz), 3.74 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, s), 4.24 (4H,

15 s), 6.6-7.2 (3H, m)

- ・ 2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-6-イルエトキシ)酢酸

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 値: 3.05 (2H, t, J=7Hz), 3.84 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, s), 7.1-7.5 (3

H, m), 7.6-7.9 (2H, m), 9.23 (1H, s)

- ・ 2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル)エトキシ]酢酸

20 NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 値: 1.8-2.3 (2H, m), 2.7-3.1 (6H, m), 3.78 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H,

s), 6.8-7.8 (4H, m)

- ・ 2-[2-(6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1732, 1250, 1130, 1042, 752

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 値: 3.06 (2H, t, J=7Hz), 3.83 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (3H, s), 4.11 (2H,

25 s), 7.19 (1H, d, J=5Hz), 7.26 (1H, d, J=5Hz), 7.32 (1H, s), 7.59 (1H, s)

- ・ 2-[2-(2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸

- ・ 2-(3-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルプロポキシ)酢酸

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 値: 1.8-2.3 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.59 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2

H, s), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.27 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.63 (1H, s),

30 7.79 (1H, d, J=8Hz)

- ・ 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)酢酸

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.30(2H, t, J=7Hz), 3.87(2H, t, J=7Hz), 4.12(2H, s), 7.1-8.0(5H, m)

- ・ 2-[2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)エトキシ]酢酸

5 IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2916, 2867, 1716, 1428, 1220, 1136, 928

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 2.78(3H, s), 2.97(2H, t, J=7Hz), 3.74(2H, t, J=7Hz), 4.02(2H, s), 7.29(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 7.91(1H, d, J=8Hz), 12.5(1H, brs)

#### 参考例 4

- 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール2.0gをトルエン4mLと50%(W/V)水酸化ナトリウム水溶液8mLの混合液に懸濁させ、この懸濁液に1-ブロモ-3-クロロプロパン4.4mLおよび硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウム0.11gを加え、2時間加熱還流する。反応混合物を水およびトルエンの混合液中に導入し、有機層を分取する。分取した有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液; n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1~5:1）で精製すれば、油状の5-[2-(3-クロロプロピルオキシ)エチル]ベンゾ[b]チオフェン1.85gを得る。
- 15

同様にして以下の化合物を得る。

- ・ 5-{2-[(5-クロロペンチル)オキシ]エチル}ベンゾ[b]チオフェン

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.2-2.1(6H, m), 2.99(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.8(4H, m), 3.68(2H, t, J=7Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

20

#### 参考例 5

- (1) 2-[(3,4-ジアミノフェネチル)オキシ]-1-エタノール・二塩酸塩1.50gを水20mLに溶解させ、この溶液に炭酸水素ナトリウムを加えてpH6.5に調整した後、60℃でグリオキサール重亜硫酸ナトリウム2.22gを加え、同温度で30分間攪拌する。次いで、この反応混合物に酢酸エチルを加え、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、油状の2-[2-(6-キノキサリニル)エトキシ]-1-エタノール0.73gを得る。
- 25

30 IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3384, 2868, 1119, 1052

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.18(1H, brs), 3.15(2H, t, J=7Hz), 3.4-4.1(4H, m), 3.85(2H, t, J=7Hz), 7.68(1H, d, J=9Hz), 7.94(1H, s), 8.05(1H, d, J=9Hz), 8.80(2H, s)

(2) 2-[2-(6-キノキサリニル)エトキシ]-1-エタノール0.73gをベンゼン10mLに溶解させ、この溶液に塩化チオニル0.32mLを加え、30分間還流する。溶媒を留去した後、析出晶を濾取すれば、6-[2-(2-クロロエトキシ)エチル]キノキサリン・塩酸塩0.37gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.25(2H, t, J=6Hz), 3.61(2H, t, J=6Hz), 3.74(2H, t, J=6Hz), 3.90(2H, t, J=6Hz), 8.05(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.45(1H, s), 8.47(1H, d, J=8Hz), 9.15(2H, d, J=2, 8Hz), 11.2(1H, br s)

#### 10 参考例 6

(1) 2-[(3,4-ジアミノフェネチル)オキシ]-1-エタノール・二塩酸塩1.2gをエチレングリコールモノメチルエーテル10mLに溶解させ、この溶液に酢酸ホルムアミジン0.93gを加えて30分間加熱還流する。次いで、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に水および塩化メチレンを加え、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH9に調整する。有機層を分取し、水層を塩析した後、さらに塩化メチレンで抽出する。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液; クロロホルム: メタノール=10:1）で精製すれば、油状の2-[2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エトキシ]-1-エタノール0.52gを得る。

20 IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3198, 2866, 1117, 1049

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.02(2H, t, J=7Hz), 3.4-3.9(6H, m), 7.12(1H, d, J=9Hz), 7.49(1H, s), 7.57(1H, d, J=9Hz), 7.98(1H, s)

(2) 2-[2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)エトキシ]-1-エタノール0.52gをベンゼン10mLおよびクロロホルム5mLの混合液に溶解させ、この溶液に塩化チオニル0.22mLを加え、2時間還流する。溶媒を留去した後、析出晶を濾取すれば、5-[2-(2-クロロエトキシ)エチル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール・塩酸塩0.56gを得る。

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3406, 2933, 1448, 1115

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 3.03(2H, t, J=6Hz), 3.5-3.9(6H, m), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.74(1H, s), 7.78(1H, d, J=8Hz), 9.57(1H, s)

## 参考例 7

2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル メタンサルホネート3.00gをN,N-ジメチルホルムアミド15mLに溶解させ、この溶液にプロパルギルアミン1.40mLおよび炭酸カリウム2.76gを加え、80℃で3時間攪拌する。次いで、反応混合物を水および酢酸エチルの混合液中に導入し、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1~20:1)で精製すれば、油状のN-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(2-プロピニル)アミン1.63gを得る。

10 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 2863, 1112, 756, 703

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.20(1H, t, J=2Hz), 2.85(2H, t, J=5Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.40(2H, d, J=2Hz), 3.59(2H, t, J=5Hz), 3.72(2H, t, J=7Hz), 7.20(1H, d, J=9Hz), 7.29(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, J=9Hz)

同様にして以下の化合物を得る。

15 ・N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-シクロプロピルアミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2938, 2861, 1438, 1115, 755, 701

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.3-0.4(4H, m), 1.9-2.2(1H, m), 2.83(2H, t, J=5Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.56(2H, t, J=5Hz), 3.71(2H, t, J=7Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

20 ・1-{[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]アミノ}-2-プロパノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3314, 2864, 1109, 755

25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.10(3H, d, J=6Hz), 2.28(1H, d, J=3Hz), 2.32(1H, s), 2.43(1H, s), 2.57(1H, d, J=3Hz), 2.74(2H, t, J=5Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.5-3.8(1H, m), 3.55(2H, t, J=5Hz), 3.72(2H, t, J=7Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.66(1H, s), 7.80(1H, d, J=8Hz)

・3-{[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]アミノ}-1-プロパノール

30 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3302, 2932, 2861, 1437, 1099, 703

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.60(2H, qn, J=5Hz), 2.74(2H, t, J=5Hz), 2.80(2H, t, J=5Hz), 2.99(2H, t, J=5Hz), 3.55(2H, t, J=5Hz), 3.71(2H, t, J=5Hz), 3.77(2H, t, J=5Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.29(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.66(1H, s), 7.80(1H, d, J=8Hz)

#### 参考例 8

- 5 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)酢酸1.0gを塩化メチレン10mLに溶解させ、この溶液に、氷冷下、オキサリルクロリド0.41mLおよびN,N-ジメチルホルムアミド0.1mLを加え、室温で1.5時間攪拌する。−50℃に冷却後、DL-アラニノール0.41mLおよびトリエチルアミン1.77mLを滴下し、室温で4時間攪拌する。反応混合物に氷水を加え、6mol/L塩酸でpH1に調整し、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。
- 10 得られた残留物をテトラヒドロフラン10mLに溶解し、氷冷化、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の1mol/Lテトラヒドロフラン溶液16.9mLを滴下し、室温で13時間攪拌する。反応混合物に6mol/L塩酸5.6mLを加え、1時間加熱還流する。冷却した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に水および酢酸エチルを加え、水層を分
- 15 取する。水層に酢酸エチルを加え、50%水酸化ナトリウム水溶液でpH 9.5に調整し、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた油状物をカラムクロマトグラフィー(分離液;クロロホルム:メタノール=40:1~30:1)で精製すれば、淡黄色油状の2-{[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]アミノ}-1-プロパノール0.80
- 20 gを得る。

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3301, 2864, 1438, 1113, 702

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.98(3H, d, J=6Hz), 2.2(2H, brs), 2.5-3.4(5H, m), 3.50(2H, t, J=5Hz), 3.59(2H, d, J=5Hz) 3.71(2H, t, J=7Hz), 7.20(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

- 25 同様にして以下の化合物を得る。

・N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-メチルアミン

IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 3328, 2864, 1438, 1099, 732

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.41(3H, s), 2.74(2H, t, J=5Hz), 3.01(2H, t, J=7Hz), 3.59(2H, t, J=5Hz) 3.72(2H, t, J=7Hz), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=6Hz), 7.42(1H, d, J=6Hz), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

・N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(2-メトキシエチル)アミン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2924, 2864, 1111, 704

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.9 (1H, brs), 2.6-2.9 (4H, m), 3.00 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.33 (3H, s),  
5 3.44 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.  
27 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 参考例 9

(1) 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)酢酸5.00gを塩化メチレン50mLに溶解させ、この溶液に、氷冷下、オキサリクロリド2.2mLおよびN,N-ジメチルホルムアミド0.1mLを加え、室温で30分攪拌する。次いで、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をテトラヒドロフラン5mLに溶解させ、この溶液を、氷冷下、水素化ナトリウム1.01gおよびマロン酸 ジ-tert-ブチル5.70mLから調整した、マロン酸 ジ-tert-ブチルのナトリウム塩のテトラヒドロフラン溶液に滴下し、同温で30分攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合液中に導入し、2mol/L塩酸でpH 1.0に調整後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に塩化メチレン20mLおよびトリフルオロ酢酸10mLを加え1時間還流する。減圧下に溶媒を留去し、残留物を加熱して脱炭酸する。この反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; n-ヘキサン:酢酸エチル=7:1~5:1)で精製すれば、1-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)アセトン3.67gを得る。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.11 (3H, s), 3.06 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.76 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.03 (2H, s),  
25 7.22 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(2) 1-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)アセトン2.60gをエタノール13mLに溶解させ、この溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム0.13gを加え、室温で1時間攪拌する。次いで、氷冷下2mol/L塩酸1.7mLを加え、室温で20分攪拌した後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を飽

30



- 和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を塩化メチレン26mLに溶解させ、氷冷下、メタンスルホニルクロリド1.0mLおよびトリエチルアミン1.8mLを加え、室温で30分間攪拌する。反応混合物中に水を加え、有機層を分取する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、
- 5 無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去して得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；n - ヘキサン：酢酸エチル=10:1~3:1）で精製すれば、2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-メチルエチル メタンスルフォネート2.75gを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1332, 1175, 923, 904

- 10 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.36(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.80(3H, s), 3.00(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56(2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 3.76(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.83(1H, dq,  $J=2, 7\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, s), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 参考例 10

- (1) 2-(4-メトキシフェニル)エチル アセテート5.9gを塩化メチレン30mLに溶解させ、この溶液に、氷冷下、塩化アセチル3.8mLおよび塩化アルミニウム7.2gを加え、同温で3時間攪拌する。反応混合物を氷水中に導入し、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、油状の2-(3-アセチル-4-メトキシフェニル)エチルアセテートの粗生成物7.1gを得る。
- 15

- 20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.03(3H, s), 2.61(3H, s), 2.89(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.90(3H, s), 4.25(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.91(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=2, 9\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

- (2) 2-(3-アセチル-4-メトキシフェニル)エチル アセテート1.00gをエタノール2.0mLに溶解させ、この溶液に、水1.0mL、5.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液1.7mLを順次加え、室温で30分間攪拌する。反応混合物に、水および酢酸エチルを加え、
- 25 有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、油状の2-(3-アセチル-4-メトキシフェニル)エタノール0.80gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1668, 1496, 1253, 1024

- 30 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.5(1H, brs), 2.61(3H, s), 2.83(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.79(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.90(3H, s), 6.92(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.35(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

(3) 2-(3-アセチル-4-メトキシフェニル)エタノール0.80gをトルエン1.0mLおよび50% (W/V)水酸化ナトリウム水溶液5.0mLの混合液に溶解させ、この溶液に、硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウム0.28gおよび1-(2-クロロエチル)ジエチルアミン・塩酸塩0.90gを順次加え、20分間還流する。反応混合物を水およびトルエンの混合液中に導入し、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；クロロホルム：エタノール=50:1~10:1）で精製すれば、油状の1-[5-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}-2-メトキシフェニル]-1-エタノン1.20gを得る。

10 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2967, 1676, 1498, 1252, 1114

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.01(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.56(4H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.60(3H, s), 2.5-2.8(2H, m), 2.84(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.52(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.79(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.89(3H, s), 6.7-7.0(1H, m), 7.2-7.5(1H, m), 7.57(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

(4) 1-(5-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}-2-メトキシフェニル)-1-エタノン1.20gを酢酸エチル5.0mLに溶解させ、この溶液に3.7mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液1.1mLを加え減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を塩化メチレン6.0mLに溶解させ、氷冷下、塩化アルミニウム1.60gおよびヨウ化ナトリウム0.70gを順次加え、室温で2時間攪拌する。この反応混合物に、氷水およびクロロホルムを加え、1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH8.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去すれば、油状の1-(5-{2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル}-2-ヒドロキシフェニル)-1-エタノン1.10gを得る。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.06(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.09(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.4-3.0(8H, m), 2.63(3H, s), 3.5-3.9(4H, m), 6.7-7.5(2H, m), 7.57(1H, s), 12.15(1H, s)

25 同様にして、以下の化合物を得る。

・ 1-(5-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル}-2-ヒドロキシフェニル)-1-エタノン

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1642, 1488, 1297, 1116

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.26(6H, s), 2.50(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.62(3H, s), 2.85(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.55(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.63(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.90(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.35(1H, dd,  $J=2, 9$

Hz), 7.59 (1H, d, J=2Hz), 12.11 (1H, brs)

参考例 1 1

(1) 2,4-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル11.8gをジメチルスルホキシド5  
9mLに溶解させ、この溶液に、炭酸カリウム23.0gおよび水酸化ナトリウム・n水  
5 和物（純度70%）9.33gを加え、60℃で2時間攪拌する。次いで、同温でブロモア  
セトアルデヒド ジエチルアセタール25mLを加え、同温で3時間攪拌する。反応混  
合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗  
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残  
10 留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製す  
れば、油状の4-[(2,2-ジエトキシエチル)スルファニル]-2-フルオロ-3-メトキシ  
安息香酸メチル19.0gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2977, 1729, 1599, 1421, 1303, 1124, 1059, 910

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.21 (6H, t, J=7Hz), 3.16 (2H, d, J=6Hz), 3.3-4.0 (4H, m), 3.92 (3  
H, s), 3.96 (3H, d, J=1Hz), 4.71 (1H, t, J=6Hz), 7.05 (1H, dd, J=1, 9Hz), 7.60 (1H, d  
15 d, J=7, 9Hz)

同様にして以下の化合物を得る。

・ 4-[(2,2-ジエトキシエチル)スルファニル]-2-フルオロ-3-(メチルスルファ  
ニル)安息香酸メチル

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2976, 1719, 1590, 1432, 1391, 1290, 1112, 1058, 905, 774

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.23 (6H, t, J=7Hz), 2.42 (3H, s), 3.18 (2H, d, J=5Hz), 3.4-4.0 (4H,  
m), 3.92 (3H, s), 4.74 (1H, t, J=5Hz), 7.07 (1H, d, J=9Hz), 7.82 (1H, dd, J=7, 9Hz)

・ 4-[(2,2-ジエトキシエチル)スルファニル]-2-フルオロ-3-メチル安息香酸  
メチル

・ 2-クロロ-4-[(2,2-ジメトキシエチル)スルファニル]安息香酸メチル

25 ・ 4-[(2,2-ジエトキシエチル)スルファニル]-2-フルオロ安息香酸メチル

・ 2-[(2,2-ジエトキシエチル)スルファニル]-4-フルオロ安息香酸メチル

・ 2-[(2,2-ジエトキシエチル)スルファニル]-6-フルオロ安息香酸メチル

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1736, 1278, 1108, 1058

(2) 4-[(2,2-ジエトキシエチル)スルファニル]-2-フルオロ-3-メトキシ安息香  
30 酸メチル19.0gをトルエン190mLに溶解させ、この溶液に85%リン酸19mLを加え、3

時間還流し、共沸脱水する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、不溶物を濾去後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製すれば、6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル5.95gを得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.97(3H, s), 4.15 (3H, d, J=2Hz), 7.33(1H, d, J=5Hz), 7.45(1H, d, J=5Hz), 8.09(1H, d, J=5Hz)

同様にして以下の化合物を得る。

・ 6-フルオロ-7-(メチルチオ)ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.56(3H, s), 3.97(3H, s), 7.38(1H, d, J=5Hz), 7.50(1H, d, J=5Hz), 8.34(1H, d, J=6Hz)

・ 6-フルオロ-7-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル

・ 4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル

・ 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル

15 ・ 4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1711, 1290, 1199, 1127, 740

・ 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル

・ 4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸メチル

・ 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸メチル

## 20 参考例 1 2

6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル7.00gをN,N-ジメチルホルムアミド35mLに溶解させ、この溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液) 7.1mLを加え、80℃で4時間攪拌する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=20:1~3:1)で精製すれば、油状の6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル6.30gを得る。

## 参考例 1 3

(1) 6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル5.90gを9  
30 0%メタノール水溶液30mLに溶解させ、この溶液に水酸化ナトリウム1.18gを加え、

室温で6時間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に水およびヘキサンを加え、水層を分取する。この水層を6mol/L塩酸でpH1に調整し、析出晶を濾取する。水で洗浄した後、乾燥すれば、淡褐色結晶の6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸5.20gを得る。

5 同様にして以下の化合物を得る。

- ・ 6-フルオロ-7-(メチルチオ)ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸
- ・ 6-フルオロ-7-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸
- ・ 4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸
- ・ 6-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸

- 10
- ・ 4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸
  - ・ 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸
  - ・ 4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸
  - ・ 6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸
  - ・ 6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸

- 15 (2) 6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸4.00gを塩化メチレン40mLに懸濁させ、この懸濁液に塩化チオニル1.55mLを加え、2時間還流する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物を塩化メチレン40mLに溶解させる。この溶液に氷冷下、ジアゾメタンの0.5mol/Lジエチルエーテル溶液200mLを加え、室温で1時間攪拌する。反応混合物に酢酸6.1mLを加え、室温で10分攪拌後、水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をメタノール40mLに懸濁させ、5℃で安息香酸銀2.03gとトリエチルアミン17.3mLの混合物を加え、室温で1時間攪拌する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH1に調整後、不溶物を濾去し、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製すれば、油状の2-(6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸メチル3.87gを得る。
- 20
- 25

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 2952, 1735, 1466, 1073

- 30 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.73(3H, s), 3.78(2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 4.13(3H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.26(1H,

s), 7.35(1H, s), 7.41(1H, s)

同様にして以下の化合物を得る。

- 2-[6-フルオロ-7-(メチルチオ)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸メチル

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740, 1435, 1263, 1202, 1173, 1033, 746, 707

- 5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.54(3H, s), 3.73(3H, s), 3.79(2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.27(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

- 2-(6-フルオロ-7-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸メチル

- 2-(4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸メチル

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1737, 1169, 840, 756

- 10 • 2-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸メチル

- 2-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸メチル

- 2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸メチル

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740, 1465, 1243, 1166

- 2-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)酢酸メチル

- 15 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1737, 1447, 1215, 1163, 913

- 2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)酢酸メチル

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1744, 1472, 1240, 960, 814

- 2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸メチル

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1736, 1436, 1046

- 20 (3) 2-(6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸メチル 3.87g

をメタノール39mLに溶解させ、この溶液に3mol/L水酸化ナトリウム水溶液6.6mLを加え、室温で4時間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH1に調整する。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、褐色結晶の2-(6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸2.80gを得る。

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 3.75(2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 4.05(3H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),

7.54(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 12.5(1H, brs)

同様にして以下の化合物を得る。

- 30 • 2-[6-フルオロ-7-(メチルチオ)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸

- ・ 2-(6-フルオロ-7-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸
- ・ 2-(4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸
- ・ 2-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸
- ・ 2-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸
- 5 ・ 2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸
- ・ 2-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)酢酸
- ・ 2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)酢酸
- ・ 2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸

## 参考例 1 4

- 10 2-(6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸 1.74g を塩化メチレン 17.4mL に懸濁させ、この懸濁液に三臭化ホウ素の 1mol/L 塩化メチレン溶液 13.8mL を加え、室温で 3 時間攪拌する。反応混合物を塩化メチレンおよび水の混合液に注ぎ、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去すれば灰色結晶の 2-(6-フルオロ-7-ヒドロ
- 15 キシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸 1.42g を得る。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  値: 3.71 (2H, d,  $J=2$ Hz), 7.28 (1H, d,  $J=5$ Hz), 7.34 (1H, d,  $J=5$ Hz), 7.65 (1H, d,  $J=5$ Hz), 10.5 (1H, brs)

## 参考例 1 5

- 2-(6-フルオロ-7-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)酢酸 1.42g をテトラヒ
- 20 ドロフラン 8.1mL に溶解させ、この溶液に、氷冷下、ボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1mol/L テトラヒドロフラン溶液 4.8mL を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10 に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、油状の 2-(6-フルオロ-7-メトキ
- 25 シベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール 0.72g を得る。

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3358, 2938, 1460, 1357, 1076

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.01 (2H, dt,  $J=2, 7$ Hz), 3.91 (2H, t,  $J=7$ Hz), 4.12 (3H, d,  $J=2$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.39 (1H, s)

同様にして以下の化合物を得る。

- 30 ・ 2-[6-フルオロ-7-(メチルチオ)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3363, 2926, 1428, 1257, 1045

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.54(3H, s), 3.02(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.92(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

• 2-(6-フルオロ-7-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール

5 • 2-(4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3322, 1419, 1052, 696

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.16(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.94(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.26(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50(2H, s), 7.72(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

• 2-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール

10 • 2-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3362, 1464, 1245, 1043

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.09(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.98(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.8-7.2(2H, m), 7.40(1H, s), 7.35(1H, s)

• 2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール

15 • 2-(4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3366, 1444, 1043, 911, 702

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.02(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.90(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.1-7.4(3H, m), 7.63(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

• 2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-エタノール

20 IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3348, 1469, 1235, 1043, 810

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.19(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.98(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.12(1H, t,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, dd,  $J=5, 9\text{Hz}$ )

• 2-(6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3368, 1468, 1244, 1045

25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.00(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.87(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.89(3H, s), 7.23(1H, s), 7.32(1H, s), 7.35(1H, s), 7.59(1H, s)

• 6-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-オール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3463, 1465, 1350, 1213, 1032, 1012, 871, 705

NMR( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  値: 2.84(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.5-3.8(2H, m), 4.72(1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.25(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 10.31(1H, brs)

30



## 参考例 1 6

(1) トルエンチオール25gをエタノール90mLに溶解させ、この溶液に水酸化カリウム12.42gおよびブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール33.3mLを加え、2時間30分還流する。反応混合物を氷水およびジエチルエーテルの混合液中に導入し、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を減圧蒸留(113~125℃/2.5mmHg)すれば、油状の1-[(2,2-ジエトキシエチル)スルファニル]-3-メチルベンゼン41.5gを得る。

(2) 1-[(2,2-ジエトキシエチル)スルファニル]-3-メチルベンゼンを用い、参考例 1 1 (2) と同様にして、4-メチルベンゾ[b]チオフェンおよび6-メチルベンゾ[b]チオフェンの混合物23.53gを得る。

(3) 4-メチルベンゾ[b]チオフェンおよび6-メチルベンゾ[b]チオフェンの混合物23.53gをベンゼン350mLに溶解させ、この溶液に過酸化ベンゾイル0.77gおよびN-ブromosukshinimid 39.56gを加え、2時間還流する。50℃まで冷却した後、酢酸70mL、水70mLおよびヘキサメチレンテトラミン44.51gを加え、2時間還流する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に水および酢酸エチルを加え、炭酸カリウムでpH7.5に調整する。有機層を分取し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=19:1~15:1)で精製すれば、油状のベンゾ[b]チオフェン-4-カルボアルデヒド5.24g、ベンゾ[b]チオフェン-6-カルボアルデヒド5.09gおよびこれらの混合物6.71gを得る。

## 参考例 1 7

(1) 窒素雰囲気下、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド4.85gをテトラヒドロフラン40mLに懸濁させ、この懸濁液に、ジイソプロピルアミン1.5mLを加え、-60℃に冷却する。n-ブチルリチウムの1.6mol/Lヘキサン溶液6.6mLを滴下し、氷冷下、30分間攪拌する。次いで、反応混合物を-60℃に冷却し、次いで、ベンゾ[b]チオフェン-4-カルボアルデヒド1.72gをテトラヒドロフラン15mLに溶解させた溶液を滴下後、室温で一晩放置する。反応混合物を水および酢酸エチルの混合液中に導入し、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にジ

エチルエーテルを加え、析出した結晶を濾去する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝100：1～50：1）で精製すれば、油状の2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-1-エテニル メチル エーテル1.04gを得る。

- 5 (2) 2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-1-エテニル メチル エーテル1.57gをジオキサン8mLおよび水2.4mLの混合液に溶解させ、この溶液に濃硫酸0.09mLを加え、1時間30分還流する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルアセトアルデヒドの粗生成物1.45gを得る。

- (3) 水素化ホウ素ナトリウム0.16gを90%メタノール8mLに懸濁させ、この懸濁液に、氷冷下、2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルアセトアルデヒド1.45gをメタノール6mLに溶解させた溶液を滴下し、室温で30分間攪拌する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH2.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液；トルエン：酢酸エチル＝50：1～2：1）で精製すれば、2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-1-エタノール0.88gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3348, 1043, 759

- 20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.22(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.96(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.21(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.46(2H, s), 7.78(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

#### 参考例 18

- (1) ベンゾ[b]チオフェン-6-カルボアルデヒド1.67gをジメチルスルホキシド8.4mLに溶解させ、この溶液にトリメチルスルホニウムヨージド2.52gおよび水酸化カリウム0.69gを加え、50～55℃で3時間攪拌する。反応混合物を水およびジエチルエーテルの混合液中に導入し、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルオキシランの粗生成物1.80gを得る。

- (2) 水素化ホウ素ナトリウム0.16gをテトラヒドロフラン20mLに懸濁させ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体0.85mLを滴下し、室温で10分間攪拌する。氷冷

下、2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルオキシラン1.80gをテトラヒドロフラン10mLに溶解させた溶液を滴下し、室温で2時間攪拌する。反応混合物に、アセトンを加え、30分攪拌後、水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=10:1~5:1)で精製すれば、油状の2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル-1-エタノール0.81gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3352, 2938, 1047, 817

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.98(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.91(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.2-7.4(3H, m), 7.72(1H, s), 7.76(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

同様にして以下の化合物を得る。

・2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)エタノール

#### 参考例 19

(1) 2,3,4,5-テトラフルオロ安息香酸10gをジメチルスルホキシド50mLに溶解させ、この溶液にブromoエタン4.6mLおよび炭酸カリウム8.19gを加え、70℃で2時間攪拌する。次いで、反応混合物に炭酸カリウム18.52gおよびマロン酸 tert-ブチルエチル15.02gを加え、90℃で2時間攪拌する。反応混合物に水、トルエンを加え、この混合液を6mol/L塩酸でpH4に調整し、有機層を分取する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をトルエン50mLに溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物0.2gを加え、3.5時間還流する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば4-エトキシカルボニル-2,3,6-トリフルオロフェニル酢酸エチル15.2gを得る。

(2) 4-エトキシカルボニル-2,3,6-トリフルオロフェニル酢酸エチル15.2gをジメチルスルホキシド66mLに溶解させ、この溶液に炭酸カリウム7.84gおよび水酸化ナトリウム・n水和物(純度70%)4.54gを加え、40℃で2時間攪拌する。反応混合物を5℃まで冷却し、クロロ酢酸 tert-ブチル8.1mLを加え、同温で20分攪拌した後、tert-ブトキシカリウム6.36gを加え、1時間攪拌する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、6mol/L塩酸でpH1に調整し、有機層を分取する。有機層を水、

飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去すれば6-(2-エトキシ-2-オキシエチル)-5,7-ジフルオロ-3-オキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸tert-ブチル19.2gを得る。

- 5 (3) 6-(2-エトキシ-2-オキシエチル)-5,7-ジフルオロ-3-オキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸tert-ブチル19.2gをトルエン60mLに溶解させ、この溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物0.96gを加え、2.5時間還流する。反応混合物に水を加え、有機層を分取する。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。
- 10 得られた残留物をメタノール100mLに溶解させ、これに水素化ホウ素ナトリウム0.97gを加え、室温で30分攪拌する。p-トルエンスルホン酸一水和物5.88gを加え、1時間還流する。反応混合物を、減圧下に濃縮し、得られた残留物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分取する。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、
- 15 得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=50:1~20:1)で精製すれば、油状の2-(5,7-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)酢酸エチル1.98gを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1740, 1180, 1049

- 20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.26 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.83 (2H, s), 4.20 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.2~7.4 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

(4) 2-(5,7-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)酢酸エチルを用い、参考例13(3)および参考例15と同様にして、以下の化合物を得る。

・2-(5,7-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1-酢酸

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1707, 1406, 1047

- 25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.89 (2H, s), 7.2~7.4 (2H, m), 7.53 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 8.2 (1H, brs)

・2-(5,7-ジフルオロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1-エタノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3356, 1404, 1045

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.08 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

- 30 参考例20

2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル酢酸を原料に、参考例9(1)および参考例17(3)と同様の反応を行い以下の化合物を得る。

・1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルアセトン

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1712, 1311, 1159, 708

5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.17(3H, s), 3.80(2H, s), 7.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.45(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, s), 7.84(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

・1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-プロパノール

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3386, 2968, 2928, 1051

10 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.27(3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.56(1H, s), 2.76(1H, dd,  $J=7, 13\text{Hz}$ ), 2.95(1H, dd,  $J=5, 13\text{Hz}$ ), 3.9-4.2(1H, m), 7.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.66(1H, s), 7.82(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製剤例 1

2-{{[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}-1-エタノール・シュウ酸塩(実施例68の化合物) 11.5g、部分アルファ化デンプン9  
15 7g(スターチ1500:日本カラコン)、乳糖188.5g(タブレットズ:メグレ)および32メッシュの篩にて篩過したステアリン酸マグネシウム3gを高速攪拌型造粒機(VG-01:パウレック)に投入し、ブレード回転数600rpm、チョッパー回転数3200rpmにて10分間混合する。混合粉末を1号カプセルに1カプセルあたり300mgになるように充填し、カプセル剤を得る。

#### 20 製剤例 2

2-{{[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}-1-エタノール・シュウ酸塩23gおよび乳糖66g(タブレットズ:メグレ)を混合し、16メッシュの篩いを装着したパワーミル(PS-04S:ダルトン)で篩過する。この篩過末  
25 に乳糖120g、結晶セルロース120g(アビセル:旭化成)およびコーンスターチ67gを添加し、5分間混合する。混合末に32メッシュで篩過したステアリン酸マグネシウム4gを添加し、さらに5分間混合し、打錠用粉末を得る。この粉末を直径7.5mmの杵により、ロータリー打錠機(HP-18:畑鉄工)で1錠重量200mgになるよう打錠し錠剤を得る。

#### 製剤例 3

30 2-{{[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル](メチル)アミノ}-1-

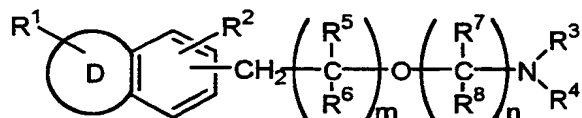
エタノール・シュウ酸塩1.15gを局方生理食塩液10Lに溶解する。この溶液を0.22 $\mu$ mのメンブランフィルターで濾過し、滅菌したガラス瓶に100mlずつ分注する。次いで、ゴム栓で閉塞した後、アルミキャップで巻き締めし注射剤を得る。

#### 産業の利用可能性

- 5 本発明のN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩は、優れた抗ハイポキシア作用、神経保護作用および神経再生促進作用を発揮することから、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン舞蹈病、糖尿病性ニューロパシー、薬剤性ニューロパシー、外傷性神経障害などの神経変性疾患の治療剤として有用である。

## 請求の範囲

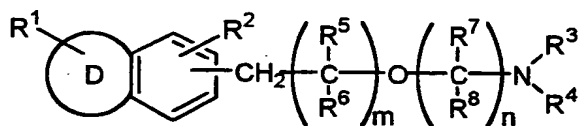
## 1. 一般式



- 「式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリー  
 5 ルオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を； $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は、同一  
 10 または異なって、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルもしくはアルアルキル基を； $m$ 個の $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ 、 $n$ 個の $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は、同一または異なって、水素原子もしくはアルキル基を； $\text{D}$ 環は、5員もしくは6員の複素環または炭化水素環を； $m$ は、1～5の整数を； $n$ は、1～6の整数を、それぞれ示す。」
- 15 で表されるN-アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩。
2.  $\text{D}$ 環が、5員もしくは6員の複素環である請求の範囲1に記載のN-アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩。
3.  $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルコキシ、アルキルチオ、カルバモイ  
 20 ルもしくは複素環式基、保護されていてもよいヒドロキシルもしくはカルボキシル基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基である請求の範囲2に記載のN-アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩。
4.  $\text{D}$ 環が、5員もしくは6員の炭化水素環である請求の範囲1に記載のN-  
 25 アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩。
5.  $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、同一または異なって、水素原子または置換されていても

よいアルコキシ基である請求の範囲 4 に記載の N-アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩。

6. 一般式



- 5 「式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、
- 10 ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を； $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は、同一または異なって、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルもしくはアルアルキル基を； $m$ 個の $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ 、 $n$ 個の $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ は、同一または異なって、水素原子もしくはアルキル基を； $\text{D}$ 環は、5員もしくは6員の複素環または炭化水素環を； $m$ は、1～5の整数を； $n$ は、1～6の整数を、それぞれ示す。」
- 15

で表される N-アルコキシアルキル-N, N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩を含有する神経変性疾患の治療剤。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03748

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C217/10, C07C233/69, C07D215/14, C07D307/79, C07D317/54,  
C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C217/10, C07C233/69, C07D215/14, C07D307/79, C07D317/54,  
C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages              | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A         | US, 5280032, A (Toyama Chemical Co., Ltd.),<br>18 January, 1994 (18.01.94)<br>& JP, 3-232830, A | 1-6                   |
| A         | JP, 4-95070, A (Toyama Chemical Co., Ltd.),<br>27 March, 1992 (27.03.92) (Family: none)         | 1-6                   |
| P, A      | WO, 99/31056, A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.),<br>24 June, 1999 (24.06.99)<br>& JP, 11-263773, A | 1-6                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
18 July, 2000 (18.07.00)

Date of mailing of the international search report  
01 August, 2000 (01.08.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03748

## A Continuation of CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (IPC)

C07D333/62, C07D333/70, C07D409/04,  
C07D311/04, C07D235/06, C07D241/42,  
A61K31/47, A61K31/343, A61K31/36,  
A61K31/357, A61K31/428, A61K31/381,  
A61K31/4436, A61K31/352, A61K31/4184,  
A61K31/498, A61K31/135, A61P25/28,  
A61P25/16, A61P25/14, A61P11/16

## B Continuation of Minimum documentation searched (IPC)

C07D333/62, C07D333/70, C07D409/04,  
C07D311/04, C07D235/06, C07D241/42,  
A61K31/47, A61K31/343, A61K31/36,  
A61K31/357, A61K31/428, A61K31/381,  
A61K31/4436, A61K31/352, A61K31/4184,  
A61K31/498, A61K31/135, A61P25/28,  
A61P25/16, A61P25/14, A61P11/16

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C217/10, C07C233/69, C07D215/14, C07D307/79,  
C07D317/54, C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54,

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C217/10, C07C233/69, C07D215/14, C07D307/79,  
C07D317/54, C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A               | US, 5280032, A (Toyama Chemical Co., Ltd.) 18.1月.1994 (18.01.94) & JP, 3-232830, A | 1-6              |
| A               | JP, 4-95070, A (富山化学工業株式会社) 27.3月.1992 (27.03.92)<br>(ファミリーなし)                     | 1-6              |
| P, A            | WO, 99/31056, A1 (富山化学工業株式会社) 24.6月.1999 (24.06.99) & JP, 11-263773, A             | 1-6              |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.07.00

国際調査報告の発送日

01.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤幸司

4H

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

## A 発明の属する分野の分類（国際特許分類(IPC)）の続き

|              |             |              |
|--------------|-------------|--------------|
| C07D333/62,  | C07D333/70, | C07D409/04,  |
| C07D311/04,  | C07D235/06, | C07D241/42,  |
| A61K31/47,   | A61K31/343, | A61K31/36,   |
| A61K31/357,  | A61K31/428, | A61K31/381,  |
| A61K31/4436, | A61K31/352, | A61K31/4184, |
| A61K31/498,  | A61K31/135, | A61P25/28,   |
| A61P25/16,   | A61P25/14,  | A61P11/16    |

## B 調査を行った最小限資料（国際特許分類(IPC)）の続き

|              |             |              |
|--------------|-------------|--------------|
| C07D333/62,  | C07D333/70, | C07D409/04,  |
| C07D311/04,  | C07D235/06, | C07D241/42,  |
| A61K31/47,   | A61K31/343, | A61K31/36,   |
| A61K31/357,  | A61K31/428, | A61K31/381,  |
| A61K31/4436, | A61K31/352, | A61K31/4184, |
| A61K31/498,  | A61K31/135, | A61P25/28,   |
| A61P25/16,   | A61P25/14,  | A61P11/16    |

## PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.  
2-5, Nishishinjuku 3-chome  
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023  
JAPON

|  |  |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year)<br>09 October 2000 (09.10.00)       | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>  |
| Applicant's or agent's file reference<br>TOK-9                       |  |
| International application No.<br>PCT/JP00/03748                      |  |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published |  |
| Applicant<br>TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. et al                         | International filing date (day/month/year)<br>09 June 2000 (09.06.00)<br><br>Priority date (day/month/year)<br>11 June 1999 (11.06.99) |

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| <u>Priority date</u>    | <u>Priority application No.</u> | <u>Country or regional Office<br/>or PCT receiving Office</u> | <u>Date of receipt<br/>of priority document</u> |
|-------------------------|---------------------------------|---|---|
| 11 June 1999 (11.06.99) | 11/165879                       | JP  | 27 July 2000 (27.07.00)                         |

|  |  |
|--|--|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br><br>Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Authorized officer<br><br>Tessadel PAMPLIEGA <i>Tdp</i><br><br>Telephone No. (41-22) 338.83.38 |
|--|--|



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

## PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.  
2-5, Nishishinjuku 3-chome  
Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023  
JAPON

|   |   |   |
|---|---|---|
| Date of mailing (day/month/year)<br>21 December 2000 (21.12.00) |   |   |
| Applicant's or agent's file reference<br>TOK-9                  |   | IMPORTANT NOTICE  |
| International application No.<br>PCT/JP00/03748                 | International filing date (day/month/year)<br>09 June 2000 (09.06.00) |   |
|   |   | Priority date (day/month/year)<br>11 June 1999 (11.06.99) |
| Applicant<br>TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. et al                    |   |   |

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AG,AU,DZ,KP,KR,MZ,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,  
GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,  
NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on  
21 December 2000 (21.12.00) under No. WO 00/76957

**REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)**

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))**

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

|   |                                 |
|---|---------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>J. Zahra  |
| Facsimile No. (41-22) 740.14.35   | Telephone No. (41-22) 338.83.38 |



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100



(TRANSLATION)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|   |  |  |
|---|--|--|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>TOK-9</b>                             | FOR FURTHER ACTION      see Notification of Transmittal of International Search Report<br>(Form PCT/ISA220) as well as, what applicable, item 5 below. |  |
| International application No.<br><b>PCT/JP00/03748</b>                            | International Filing date (day/month/year)<br><b>09.06.00</b>  | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>11.06.99</b> |
| Applicant:<br><p style="text-align: center;"><b>TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.</b></p> |  |  |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless other wise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

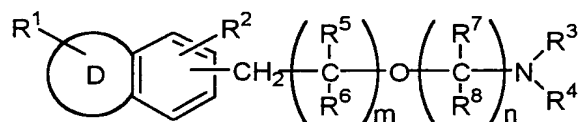
☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.



Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

An N-alkoxyalkyl-N,N-dialkylamine derivative represented by the following general formula [1]:



wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent a hydrogen atom, a halogen atom etc.; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent a substituted or unsubstituted alkyl, cycloalkyl or aralkyl group; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> represent a hydrogen atom or an alkyl group; ring D represents a 5- or 6-membered heterocyclic ring or hydrocarbon ring; m=1 to 5 and n=1 to 6; or a salt thereof has an anti-hypoxic activity, a nerve-protecting activity and a nerve regeneration promoting activity and is useful as a remedy of neurodegenerative diseases.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 Int.Cl<sup>7</sup> C07C217/10, C07C233/69, C07D215/14, C07D307/79, C07D317/54,  
 C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C217/10, C07C233/69, C07D215/14, C07D307/79, C07D317/54,  
 C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages              | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A         | US, 5280032, A (Toyama Chemical Co., Ltd.),<br>18 January, 1994 (18.01.94)<br>& JP, 3-232830, A | 1-6                   |
| A         | JP, 4-95070, A (Toyama Chemical Co., Ltd.),<br>27 March, 1992 (27.03.92) (Family: none)         | 1-6                   |
| P, A      | WO, 99/31056, A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.),<br>24 June, 1999 (24.06.99)<br>& JP, 11-263773, A | 1-6                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not  
 considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing  
 date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
 cited to establish the publication date of another citation or other  
 special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
 means  
 "P" document published prior to the international filing date but later  
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
 priority date and not in conflict with the application but cited to  
 understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
 step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered to involve an inventive step when the document is  
 combined with one or more other such documents, such  
 combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 18 July, 2000 (18.07.00)

Date of mailing of the international search report  
 01 August, 2000 (01.08.00)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03748

A Continuation of CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (IPC)

C07D333/62, C07D333/70, C07D409/04,  
C07D311/04, C07D235/06, C07D241/42,  
A61K31/47, A61K31/343, A61K31/36,  
A61K31/357, A61K31/428, A61K31/381,  
A61K31/4436, A61K31/352, A61K31/4184,  
A61K31/498, A61K31/135, A61P25/28,  
A61P25/16, A61P25/14, A61P11/16

B Continuation of Minimum documentation searched (IPC)

C07D333/62, C07D333/70, C07D409/04,  
C07D311/04, C07D235/06, C07D241/42,  
A61K31/47, A61K31/343, A61K31/36,  
A61K31/357, A61K31/428, A61K31/381,  
A61K31/4436, A61K31/352, A61K31/4184,  
A61K31/498, A61K31/135, A61P25/28,  
A61P25/16, A61P25/14, A61P11/16





## 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)  
〔P C T 1 8 条、P C T 規則43、44〕

|                                       |  |                                     |  |
|---------------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号      T O K - 9      | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0 )<br>及び下記 5 を参照すること。 |                                     |  |
| 国際出願番号<br>P C T / J P 0 0 / 0 3 7 4 8 | 国際出願日<br>(日.月.年)      0 9 . 0 6 . 0 0                                | 優先日<br>(日.月.年)      1 1 . 0 6 . 9 9 |  |
| 出願人 (氏名又は名称)<br><br>富山化学工業株式会社        |  |                                     |  |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 ( P C T 1 8 条 ) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で      4      ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 ( P C T 規則38.2(b) ) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第      図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

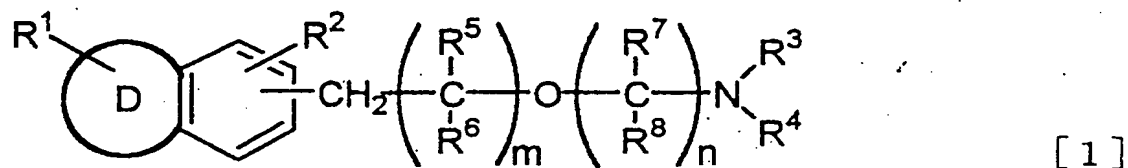
☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## 第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

## 一般式[1]



[式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は水素原子、ハロゲン原子等を、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は置換されてもいいアルキル、シクロアルキルもしくはアルアルキル基を、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ は水素原子もしくはアルキル基を、D環は、5又は6員環の複素環又は炭化水素環を、 $m = 1 \sim 5$ 、 $n = 1 \sim 6$ を表す。]で表されるN-アルコキシアルキル-N，N-ジアルキルアミン誘導体又はその塩は、抗ハイポキシア作用、神経保護作用及び神経再生促進作用を有し、神経変性疾患の治療剤として有用である。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C217/10, C07C233/69, C07D215/14, C07D307/79,  
C07D317/54, C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54,

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C217/10, C07C233/69, C07D215/14, C07D307/79,  
C07D317/54, C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A               | US, 5280032, A (Toyama Chemical Co., Ltd.) 18.1月.1994 (18.01.94) & JP, 3-232830, A | 1-6              |
| A               | JP, 4-95070, A (富山化学工業株式会社) 27.3月.1992 (27.03.92)<br>(ファミリーなし)                     | 1-6              |
| P, A            | WO, 99/31056, A1 (富山化学工業株式会社) 24.6月.1999 (24.06.99) & JP, 11-263773, A             | 1-6              |

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.07.00

国際調査報告の発送日

01.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤幸司



4H

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3443



## A 発明の属する分野の分類 (国際特許分類(IPC)) の続き

C07D333/62, C07D333/70, C07D409/04,  
C07D311/04, C07D235/06, C07D241/42,  
A61K31/47, A61K31/343, A61K31/36,  
A61K31/357, A61K31/428, A61K31/381,  
A61K31/4436, A61K31/352, A61K31/4184,  
A61K31/498, A61K31/135, A61P25/28,  
A61P25/16, A61P25/14, A61P11/16

## B 調査を行った最小限資料 (国際特許分類(IPC)) の続き

C07D333/62, C07D333/70, C07D409/04,  
C07D311/04, C07D235/06, C07D241/42,  
A61K31/47, A61K31/343, A61K31/36,  
A61K31/357, A61K31/428, A61K31/381,  
A61K31/4436, A61K31/352, A61K31/4184,  
A61K31/498, A61K31/135, A61P25/28,  
A61P25/16, A61P25/14, A61P11/16





PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 20 JUL 2001

WIPO PCT

|   |   |                         |  |
|---|---|-------------------------|--|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 TOK-9   | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/<br>IPEA/416)を参照すること。 |                         |  |
| 国際出願番号<br>PCT/JPO0/03748  | 国際出願日<br>(日.月.年) 09.06.00                             | 優先日<br>(日.月.年) 11.06.99 |  |
| 国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07C217/10, C07C233/69, C07D215/14,<br>C07D307/79, C07D317/54, C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54, |   |                         |  |
| 出願人(氏名又は名称)<br><br>富山化学工業株式会社   |   |                         |  |

|  |
|--|
| 1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。  |
| 2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。<br><br><input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。<br>(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)<br>この附属書類は、全部で ページである。   |
| 3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。<br><br>I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎<br><br>II <input type="checkbox"/> 優先権<br><br>III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成<br><br>IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如<br><br>V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明<br><br>VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献<br><br>VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備<br><br>VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見 |

|   |                              |    |      |
|---|------------------------------|----|------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日<br>01.12.00                                    | 国際予備審査報告を作成した日<br>06.07.01   |    |      |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁(IPEA/JP)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員)<br><br>伊藤 幸司 | 4H | 9450 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3443                                       |                              |    |      |



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-6 有  
請求の範囲 無

進歩性(IS)

請求の範囲 1-6 有  
請求の範囲 無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1-6 有  
請求の範囲 無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: US 5280032 A (Toyama Chemical Co., Ltd.) 18.1月.1994 (18.01.94) & J  
P 3-232830 A

文献2: JP 4-95070 A (富山化学工業株式会社) 27.3月.1992 (27.03.92) (ファミリーなし)

## 請求の範囲1~6について

請求の範囲1~6に記載された発明は、国際調査報告に引用された何れの文献にも開示されておらず、新規性及び進歩性を有する。特に、請求の範囲1に記載の一般式で表されるN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体(又はその塩)及びかかる誘導体を含有する神経変性疾患の治療剤については、最も関連のある先行技術文献であると認められる文献1~2にも開示されていない。



補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 欄の続き

## 国際特許分類 (IPC) の続き

|                         |                       |                         |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
| C 0 7 D 3 3 3 / 6 2 ,   | C 0 7 D 3 3 3 / 7 0 , | C 0 7 D 4 0 9 / 0 4 ,   |
| C 0 7 D 3 1 1 / 0 4 ,   | C 0 7 D 2 3 5 / 0 6 , | C 0 7 D 2 4 1 / 4 2 ,   |
| A 6 1 K 3 1 / 4 7 ,     | A 6 1 K 3 1 / 3 4 3 , | A 6 1 K 3 1 / 3 6 ,     |
| A 6 1 K 3 1 / 3 5 7 ,   | A 6 1 K 3 1 / 4 2 8 , | A 6 1 K 3 1 / 3 8 1 ,   |
| A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 6 , | A 6 1 K 3 1 / 3 5 2 , | A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4 , |
| A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 ,   | A 6 1 K 3 1 / 1 3 5 , | A 6 1 P 2 5 / 2 8 ,     |
| A 6 1 P 2 5 / 1 6 ,     | A 6 1 P 2 5 / 1 4 ,   | A 6 1 P 1 1 / 1 6       |





95  
Translation  
09/926739

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2800

MAR 15 2002

RECEIVED

|  |   |   |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference<br>TOK-9   | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |   |
| International application No.<br>PCT/JP00/03748  | International filing date (day/month/year)<br>09 June 2000 (09.06.00)   | Priority date (day/month/year)<br>11 June 1999 (11.06.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C07C 217/10, 233/69, C07D 215/14, 307/79, 317/54, 319/18, 277/64, 333/54, 333/62, 333/70, 409/04, 311/04, 235/06, 241/42, A61K 31/47, 31/343, 31/36, 31/357, 31/428, 31/381, 31/4436, 31/352, 31/4184, 31/498, 31/135, A61P 25/28, 25/16, 25/14, 11/16 |   |   |
| Applicant<br>TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.   |   |   |

|   |
|---|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>   |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |

|   |  |
|---|--|
| Date of submission of the demand<br>01 December 2000 (01.12.00) | Date of completion of this report<br>06 July 2001 (06.07.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP                         | Authorized officer   |
| Facsimile No.   | Telephone No.  |



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03748

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03748

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

|                               |        |     |     |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-6 | YES |
|                               | Claims |     | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims | 1-6 | YES |
|                               | Claims |     | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-6 | YES |
|                               | Claims |     | NO  |

### 2. Citations and explanations

Document 1: US, 5280032, A (Toyama Chemical Co., Ltd.) 18 January 1994 (18.01.94) & JP, 3-232830, A

Document 2: JP, 4-95070, A (Toyama Chemical Co., Ltd.) 27 March 1992 (27.03.92) (Family: none)

Claims 1-6

None of the documents cited in the international search report discloses the inventions set forth in Claims 1-6, and therefore these Claims appear to be novel and appear to involve an inventive step. More specifically, documents 1 and 2, which are considered to be the most relevant prior art documents, do not disclose the N-alkoxyalkyl-N,N-dialkylamine derivatives (or salts thereof) set forth in the General Formula of Claim 1 and the remedies for nerve degeneration diseases containing the same.



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

|  |  |
|--|--|
| <b>Date of mailing</b> (day/month/year)<br>19 January 2001 (19.01.01)        |  |
| <b>International application No.</b><br>PCT/JP00/03748                       | <b>Applicant's or agent's file reference</b><br>TOK-9            |
| <b>International filing date</b> (day/month/year)<br>09 June 2000 (09.06.00) | <b>Priority date</b> (day/month/year)<br>11 June 1999 (11.06.99) |
| <b>Applicant</b><br>ONO, Satoshi et al                                       |  |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
01 December 2000 (01.12.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
\_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

|  |   |
|--|---|
| <b>The International Bureau of WIPO</b><br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | <b>Authorized officer</b><br>Maria Kirchner<br>Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|--|---|

